Ueber die
Genese des Carcinoms.

Von

H. Apolant und **P. Ehrlich**
in Frankfurt a. Main.

Mit 8 Tabellen.

(Abdruck aus Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft.)
(12. Tagung 1908.)



JENA,
Verlag von Gustav Fischer
1908.

Ueber die
Genese des Carcinoms.

Von

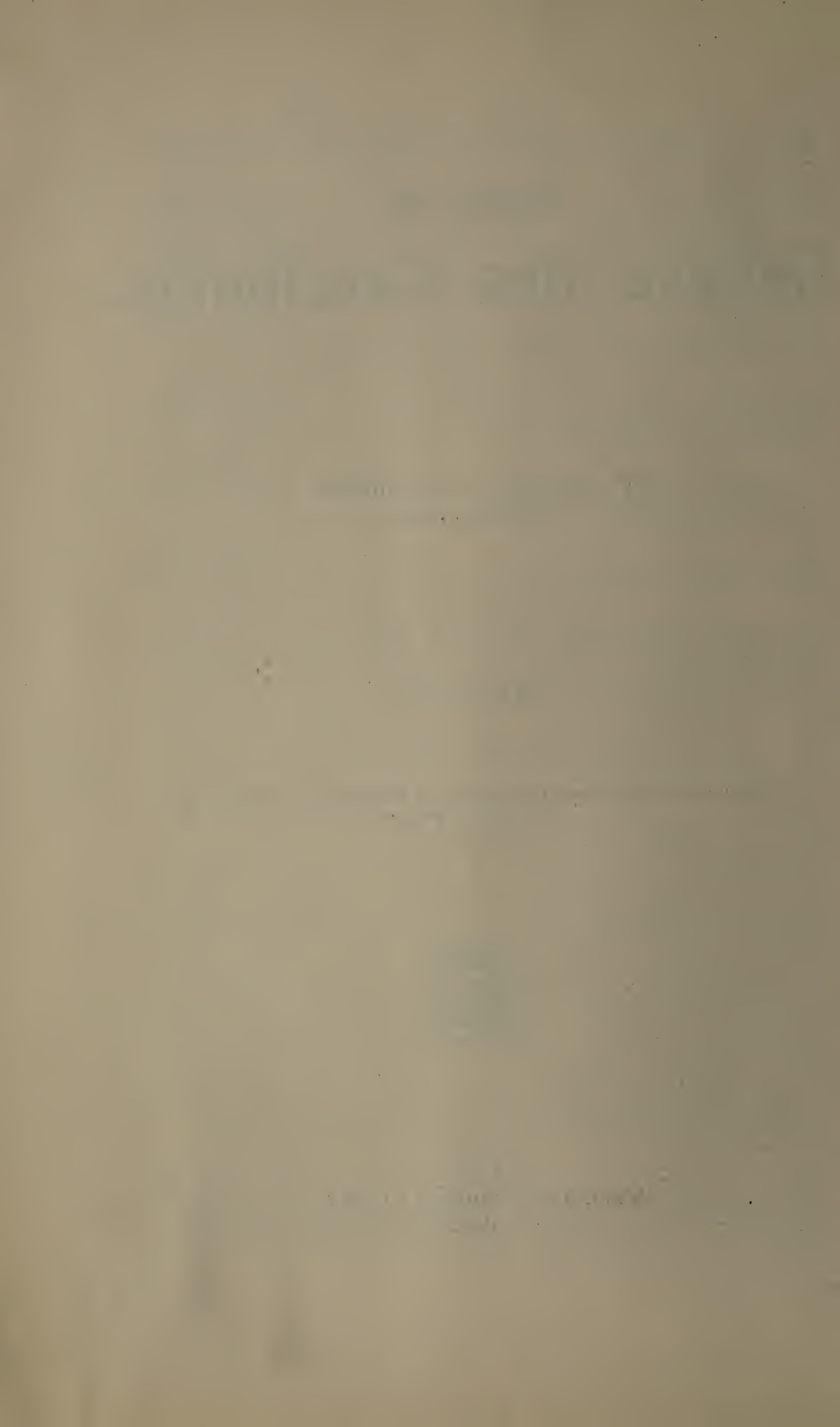
H. Apolant und **P. Ehrlich**
in Frankfurt a. Main.

Mit 8 Tabellen.

(Abdruck aus Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft.)
(12. Tagung 1908.)



JENA,
Verlag von Gustav Fischer
1908.



Ueber die Genese des Carcinoms[1]).

a) Histologischer Teil

von

Prof. **H. Apolant** in Frankfurt a. M.

Meine Herren! In der Tatsache, daß auch Vertreter der experimentellen Geschwulstlehre von dem Herrn Vorsitzenden den Auftrag zu einem Referat über die Carcinomgenese erhalten haben, darf ich nicht nur den Wunsch erblicken, die Diskussion über dieses Thema auf eine möglichst breite Grundlage gestellt zu sehen, sondern zugleich auch ein erfreuliches Zeichen dafür, daß die bisherigen Ergebnisse der experimentellen Forschung auch von den pathologischen Anatomen für geeignet gehalten werden, zur Klärung der wichtigen Frage beizutragen.

Es ist keineswegs bloß eine Verschiedenheit der Methodik, welche die neue Richtung von der alten unterscheidet, denn die Tieronkologie, wie sie sich im letzten Dezennium ausgebildet hat, ist zu einem nicht unbeträchtlichen Teil auch eine deskriptiv anatomische Wissenschaft. Die Verschiedenheit des Materials jedoch, die unverkennbaren Besonderheiten, die die Mehrzahl der Tiergeschwülste nicht nur in ihrem Verlauf, sondern auch histologisch darbieten, werfen vielfach neue Probleme auf und lassen alte in anderem Lichte erscheinen. Dazu kommt ein weiteres, die Geschwulstgenese direkt tangierendes Moment. Mit unseren erweiterten Kenntnissen bestätigten sich immer mehr die ebenso interessanten wie bedeutsamen Tatsachen, daß erstens die Prädisposition zur Geschwulstbildung in den verschiedenen Tierklassen eine enorm verschiedene ist, und daß zweitens gewisse Geschwulstformen bei bestimmten Tierspecies so prävalieren, daß sie geradezu als charakteristisch für die betreffende Art angesehen werden dürfen.

---

1) Referat, gehalten auf der zwölften Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Kiel, April 1908.

Bezüglich des ersten Punktes erinnere ich Sie daran, wie extrem selten Geschwülste bei einem so vielbenutzten Laboratoriumstier, wie dem Kaninchen, auch jetzt beobachtet werden, wo die Aufmerksamkeit besonders darauf gerichtet ist. Nicht viel anders verhält es sich mit dem Meerschweinchen, bei dem wir selbst unter dem zur Serumprüfung benutzten Riesenmaterial des Frankfurter Instituts im Laufe der letzten 6 Jahre nur 2mal ein papilläres Cystadenom der Mamma beobachtet haben. Demgegenüber ist die relative Häufigkeit von Ratten- und vor allem Mäusegeschwülsten um so auffälliger, als diese Tiere phylogenetisch den erwähnten Nagern nicht allzu fern stehen. Eine ganz besondere Beachtung verdient der zweite Punkt, daß nämlich in vielen Tierklassen bestimmte Geschwulstformen entweder stark überwiegen oder selbst fast ausschließlich vorkommen. Diese Einheitlichkeit ist weniger eine rein histologische, da Strukturvarietäten gerade hier, wenn auch in gewissen Grenzen, eine gewöhnliche Erscheinung sind, als vielmehr eine histogenetische insofern, als meist ein für jede Species charakteristisches Organ den Ausgangspunkt der Neubildung darstellt. Ich darf Sie hier an die Krebse der Salmoniden erinnern, die nach den schönen Untersuchungen Picks stets von der Thyreoidea ausgehen und trotz des verschiedenen histologischen Bildes eine einheitliche Geschwulstgruppe bilden. Ganz ähnliche Verhältnisse bieten die Mäusetumoren, denn wenn auch im Laufe der Zeit vereinzelte Cancroide, spontane Sarkome, ein Chondrom und Chondrosarkom bekannt geworden sind, so ändert das nichts an der von uns zuerst ermittelten Tatsache, daß das mit 95 Proz. sicher nicht zu hoch gegriffene Gros aller Mäusetumoren epitheliale Mammageschwülste sind, die im weitesten Sinne als Adenocarcinome angesprochen werden müssen. Sehr interessant erscheint mir die Tatsache, daß bei der Ratte im Gegensatz zur Maus die bindegewebigen Tumoren, Fibrome, Fibrosarkome und reinen Spindelzellensarkome vor den rein epithelialen Tumoren ganz entschieden prävalieren, und daß ein ganz besonderer Mischgeschwulsttypus, der jüngst von Flexner und Jobling beschrieben worden ist, eine Art Carcinoma sarcomatodes, hier relativ häufig angetroffen wird. Außer dem Hanauschen Falle, der bekanntlich ein Cancroid darstellte, ist meines Wissens bisher bei der Ratte überhaupt nur ein einziges reines Carcinom, und zwar ein Adenocarcinom von Lewin beobachtet worden. Charakteristischerweise hat aber gerade der Lewinsche Tumor schon nach wenigen Generationen eine sekundäre Sarkombildung, auf die wir später noch genauer zurückkommen, gezeigt, und wird meines Wissens augenblicklich nur noch als Reinsarkom gezüchtet. Unter den 24 Rattentumoren des Frankfurter Materials befinden sich 1 Fibrolipom, 2 Fibrome, 3 Adenofibrome, 5 Mischtumoren des Flexnerschen Typus und 13 Sarkome. Ich begnüge mich an dieser Stelle mit der Erwähnung dieser Tatsachen, da ich in einem anderen Zusammenhang dieser offenkundigen Vorliebe der Ratte für

bindegewebige Geschwülste noch ausführlich gedenken werde. Auch auf die Frage, ob diese eigentümliche Geschwulstverteilung über manche Tierklassen zu irgend welchen ätiologischen Schlüssen berechtigt, will ich hier nicht näher eingehen. Nur das möchte ich betonen, daß gerade eine derartige Einheitlichkeit des Materials, verbunden mit reichen histologischen und biologischen Variationen, uns in manche Probleme einen tieferen Einblick gewährt, als das sehr viel umfassendere, aber vielgestaltigere Geschwulstmaterial des Menschen.

Natürlich ist der Aufschwung, den die experimentelle Geschwulstrichtung im letzten Dezennium genommen hat, wesentlich darauf zurückzuführen, daß man es gelernt hat, nicht nur Geschwülste von Tier auf Tier zu übertragen, sondern auch den Erfolg der Impfung bis zu einem erstaunlich hohen Grade zu beherrschen, so daß eine durchschnittliche Impfausbeute von 80—90 Proz. für viele Geschwulststämme als die Norm angesehen werden darf. Es wäre eine große Verkennung der Bedeutung dieser bereits jetzt nach vielen Zehntausenden zählenden Transplantationen, wollte man in ihnen neben einem biologisch interessanten Phänomen lediglich die Möglichkeit sehen, ein Material zu beschaffen, das ein experimentelles Arbeiten und namentlich die Lösung immunisatorischer Fragen gestattet. Gewiß wird uns dieses Ziel als das zunächst wichtigste und erstrebenswerteste stets vor Augen stehen. Es darf aber daneben nicht vergessen werden, daß die Züchtung einer Geschwulst in einem Stamme an sich schon eine Reihe hochinteressanter Probleme aufzuwerfen und zu lösen gestattet und auch bereits als reife Früchte Tatsachen gezeitigt hat, deren biologische und speziell onkologische Bedeutung immer deutlicher zutage tritt. Mit der Tatsache, daß der Bestand einer Geschwust nicht mehr an das Leben des Organismus, aus dem sie hervorging, gebunden ist, hat die Tumorzelle eine Selbständigkeit erlangt, die es uns erlaubt, das Studium einer Geschwulst über die engen Grenzen der einzelnen individuellen Neubildung hinaus zu dem Umfang einer Geschwulststammgeschichte auszudehnen. Dies gewährt uns aber die Möglichkeit nicht nur für quantitativ vermehrte, sondern auch qualitativ veränderte Fragestellungen. Denn daraus, daß der tierische Organismus die Rolle des Mutterbodens mit der des Nährbodens vertauscht, ergeben sich ganz neue, und, wie die Erfahrung gelehrt hat, überaus fruchtbare Gesichtspunkte für die Bedeutung der Wechselbeziehungen, die zwischen Tumor und Wirtstier bestehen, und die sicher bisher eine viel geringere Aufmerksamkeit gefunden haben, als sie verdienen. Somit stellt sich uns als erste große Hauptfrage diejenige nach der Geschichte eines Carcinomstammes entgegen. Was wissen wir über den Ursprung dieser Impfcarcinome im Ausgangstier, ihre weitere Entwicklung und ihr definitives Schicksal im Wirtstier? Diese umfassende Frage zerfällt in eine Anzahl Spezialfragen, deren histologische Seite ich im folgenden erörtern werde.

Gerade auf diesem Gebiet hat sich die histologische Untersuchung eines möglichst umfassenden, in sich zwar gleichartigen, aber doch vielfach variierenden Materials fruchtbar erwiesen. Wie schon bemerkt, haben unsere Untersuchungen ergeben, daß das Gros der allein hier in Frage kommenden epithelialen Mäusegeschwülste eine genetisch einheitliche Gruppe bildet, insofern sie durchweg als Mammatumoren angesprochen werden müssen. Die hier und da aufgetauchte Vermutung, daß es sich, wenigstens bei einigen dieser Tumoren, um Endotheliome handelt, muß als vollkommen widerlegt angesehen werden und erklärt sich aus gewissen Struktureigentümlichkeiten, in denen diese Mäusegeschwülste von den entsprechenden des Menschen abweichen. Die Einheitlichkeit der Gruppe ist aber keineswegs nur eine genetische, sondern, und hierin liegt, wie wir sehen werden, ein für die Genese dieser Carcinome sehr wichtiges Moment, auch eine histologische. Trotz der zahllosen Varianten des mikroskopschen Bildes ist es ganz unmöglich, die einzelnen Typen, unter denen wir rein acinöse, papilläre, alveoläre, spaltenförmige mit und ohne Cystenbildung in den mannigfachsten Kombinationen unterscheiden können, voneinander scharf zu trennen. Ueberall begegnen wir fließenden Uebergängen, so daß nicht nur die einzelnen Tumoren desselben Tieres bei gleicher Genese verschieden gebaut sein können, sondern selbst innerhalb einer Geschwulst erhebliche Strukturdifferenzen zu den gewöhnlichsten Erscheinungen gehören. In welchem geradezu erstaunlichen Grad das gelegentlich vorkommt, dafür finden Sie unter dem Mikroskop einige charakteristische Belege. Als der Grundtypus dieser Spontangeschwülste ist das einfache Adenom anzusehen, das, wie Sie an dem einen der ausgestellten, von einer sehr jungen Geschwulst stammenden Präparat deutlich erkennen können, von der normalen Brustdrüse seinen Ausgang genommen hat. Bei sorgfältiger Untersuchung selbst sehr vorgeschrittener, starke sekundäre Veränderungen aufweisender Stadien wird man doch stets Stellen finden, die diesem einfachen Adenomtypus entsprechen, ein Beweis dafür, daß dasselbe als Anfangsstadium aller dieser Gruppe angehörender Geschwülste angesehen werden muß. Für unsere Betrachtungen spielen die cystischen, vielfach mit Hämorrhagien einhergehenden Veränderungen der Adenome eine sehr viel geringere Rolle, als die hier in einer geradezu erstaunlichen Häufigkeit zu beobachtenden carcinomatösen Umwandlungen. Bei der großen theoretischen Bedeutung, die dieser Prozeß gerade für die zur Diskussion stehende Frage hat, möchte ich ihn etwas eingehender berücksichtigen, zumal die Mäusetumoren für das Studium dieser Frage ein ungewöhnlich günstiges Objekt abgeben.

Der Beginn der carcinomatösen Umwandlung zeigt sich gewöhnlich darin, daß die Auskleidung der recht regelmäßig angeordneten und meist von nur wenig Stroma umgebenen Acini mit einer einzigen Zellage nicht mehr streng durchgeführt wird. Vereinzelt werden mehrere Zellagen

gebildet, die das Lumen allmählich ausfüllen, so daß wir innerhalb der adenomatösen Wucherung soliden Zellnestern begegnen, die schließlich zu großen Alveolen respektive Zellsträngen und Balken auswachsen. Hierbei beobachtet man nun verschiedene für die Mäusetumoren überaus charakteristische Erscheinungen. Zunächst tritt der geschilderte Prozeß fast ausnahmslos multizentrisch auf, so daß man zunächst auf den Gedanken kommen könnte, als handle es sich bei den versprengten Krebsnestern um die Ausläufer eines in der Tiefe zusammenhängenden Krebses, der unabhängig von dem Adenom einfach in dieses hineinwächst. Durch Serienschnitte ist diese Annahme exakt zu widerlegen. Ueberraschend ist ferner die Schnelligkeit, mit der der Prozeß in allen Fällen vorwärts schreitet. Durch das häufig rapid einsetzende, sich geradezu überstürzende Zellwachstum werden so kolossale Zellmassen gebildet, daß das Stroma zuweilen auf ein Minimum reduziert ist und nicht selten fast lediglich in der Adventitia der Gefäße besteht. Solche Bilder sind es vermutlich in erster Linie, die so vielfach zu der ganz falschen Anschauung verleitet haben, daß wir es hier mit Endotheliomen zu tun haben. Aber selbst bei dieser rapiden Wucherung sind es immer nur einzelne Teile des Adenoms, die diese Umwandlung erkennen lassen, so daß nun die schärfsten strukturellen Gegensätze vielfach gänzlich unvermittelt aneinander stoßen, ungeheure solide Zellmassen, und dicht daneben der zierlichste acinöse Bau. Man sollte einen genetischen Zusammenhang nicht für möglich halten, wenn er nicht an anderen Stellen exakt nachzuweisen wäre.

Meine besondere Aufmerksamkeit richtete ich auf die Verhältnisse des Bindegewebes, um zu prüfen, ob irgend welche entzündlichen Vorgänge im Sinne der Ribbertschen Theorie als ursächliches Moment der Carcinomentwicklung in Betracht kämen. Bekanntlich sind sowohl die Spontan- als die Impftumoren der Mäuse in ihrer großen Mehrzahl außerordentlich stromaarm. Ganz besonders gilt dies nach meinen Erfahrungen von denjenigen Spontantumoren, bei denen die carcinomatöse Umwandlung schon im Primärtumor in großem Umfange vor sich geht. Man bemerkt hier nicht nur keine Vermehrung des Bindegewebes, sondern im Gegenteil, diese Stellen scheinen stets besonders stromaarm, so daß in denjenigen Partien, in denen die erwähnten enormen Zellmassen gebildet werden, das Stroma fast ausschließlich aus der Adventitia der Gefäße besteht. Jedenfalls kann von irgend welchen primären, die Carcinomumwandlung bedingenden entzündlichen Prozessen des Bindegewebes im Ribbertschen Sinne hier nicht die Rede sein.

Als weiteres histologisches Substrat der Carcinomentwicklung ist neben der selbstverständlichen Zunahme der Mitosen meist auch eine sehr deutliche anaplastische Veränderung der Zellen zu konstatieren. Leib und Kern der Zelle nehmen an Umfang zu, und da sich das Chromatin jetzt auf einen größeren Raum verteilt, so erscheinen die carcinomatösen Partien gewöhnlich heller tingiert.

Das Charakteristische des geschilderten Prozesses sehe ich erstens in seiner Häufigkeit, zweitens in der Intensität seines Ablaufes und drittens in seinem multizentrischen Auftreten.

Wie ist nun das weitere histologische Verhalten dieser Tumoren in den Impfgenerationen? Im allgemeinen kann es als Regel hingestellt werden, daß der histologische Charakter einer Geschwulst zunächst auch bei den Impfgenerationen in allen wesentlichen Punkten erhalten bleibt. Dabei ist es von besonderem Interesse, daß dieser Satz auch von den hämorrhagischen Carcinomen gilt, die ein so außerordentlich hohes Kontingent unter den Spontantumoren der Maus bilden. Dieser Befund ist zum ersten Male bereits vor mehreren Jahren von Herrn Geheimrat Ehrlich und mir erhoben worden und bildete eine wesentliche Stütze für die Ehrlichsche Annahme, daß das hämorrhagische Wachstum der betreffenden Tumoren nicht auf sekundären Momenten, sondern auf primären Zelleigenschaften beruht, nämlich auf ihrer Fähigkeit, chemotaktisch Angioblasten anzulocken. In neuerer Zeit ist dieser Befund mehrfach von Bashford, Hertwig und Poll sowie Gierke bestätigt worden. Ein ähnliches Beibehalten des Strukturtypus beobachtet man nun auch zunächst bei den alveolären, den papillären und den dem Adenoma malignum entsprechenden Formen. Sie alle sind im Frankfurter Institut als solche längere Zeit fortgezüchtet worden. Eine weitere strukturelle Aenderung hängt von der in den verschiedenen Stämmen sehr unterschiedlichen biologischen Zellveränderung ab. Hält sich die Wuchsenergie dauernd in bestimmten Grenzen, so bleibt das histologische Bild lange Zeit das gleiche, nimmt die Proliferationskraft indessen stark zu, so resultiert ein Bau, den man am besten als Carcinoma solidum reticulatum bezeichnet. Der Tumor besteht alsdann aus einem Netzwerk dicker anastomosierender Zellstränge mit einem Minimum von Stroma, sowie aus zahlreichen Degenerationsherden, als Ausdruck dafür, daß die Ernährung mit der Zellwucherung nicht gleichen Schritt hält.

Wir sehen mithin, daß die Virulenz eines Tumors einen maßgebenden Faktor für seine histologische Struktur bildet. Vergegenwärtigen wir uns nun, daß das, was wir Virulenz nennen, der Ausdruck für das Zusammenwirken zweier Faktoren ist, nämlich einerseits der biologischen Eigenschaften der Tumorzelle und andererseits der Resistenzverhältnisse des Organismus, so entstand die Frage, ob es nicht möglich wäre, durch künstliche Beeinflussung, das heißt Schwächung der Virulenz, auch ein histologisch verändertes Wachstum zu erzielen. Das ist uns in der Tat auch gelungen. Nach dem oben Ausgeführten ist eine Schwächung der Virulenz auf zwei Wegen möglich, 1) durch direkte Schädigung der verimpften Tumorzellen und 2) durch eine Resistenzerhöhung des Wirtstieres. Das erstere geschieht am einfachsten durch die Kälte. Schon vor Jahren berichtete Ehrlich über derartige Versuche an Chondrom.

Wenn man nämlich Chondromzellen, die normalerweise eine sehr starke angiotaktische Eigenschaft besitzen, längere Zeit sehr niedrigen Temperaturen aussetzt, so verlieren sie diese chemotaktische Fähigkeit auf die Angioblasten vollständig. Die Geschwülste wachsen dann auch bei subkutaner Impfung gefäßlos, wie man dies sonst bei diesem Tumor nur nach intraperitonealer Impfung beobachtet. Infolge dieser Nichtbeteiligung der Gefäße unterliegen die einzelnen Knötchen schon frühzeitig der Nekrose, so daß es unter diesen Umständen niemals zur Bildung größerer Geschwülste kommt.

Die gleichen Veränderungen der biologischen Eigenschaften beobachten wir beim Chondrom aber auch dann, wenn wir durch mehrfache Vorimpfung das Wirtstier partiell gegen diesen Tumor immunisieren. Auch unter diesen Umständen wächst das Chondrom gefäßlos, wie Sie dies an einem der ausgestellten Präparate deutlich erkennen können.

Vor kurzem ist es mir nun auch gelungen, bei Carcinom eine histologisch wahrnehmbare Aenderung der Struktur in partiell immunisierten Tieren zu beobachten. Unser Tumorstamm 5, der seit mehr als 50 Generationen als sehr zellreiches Carcinoma solidum reticulatum gezüchtet wird, und der nur gelegentlich hier und da Andeutungen einer spaltförmigen resp. papillären Struktur zeigt, veränderte in einigen Fällen bei Tieren, die teils mit Blut, teils von Dr. Schöne mit Embryonen partiell immunisiert worden waren, sein Wachstum vollkommen, indem er in einem Falle ausschließlich, in den anderen größtenteils eine acinöse Zellanordnung erkennen ließ. Ich habe diese Zelländerungen als einen Rückschlag in den Adenomtypus bezeichnet, ohne damit ausdrücken zu wollen, daß mit dieser Wachstumsänderung auch alle biologischen Eigenschaften des Adenoms erreicht werden, denn ob aus der malignen Geschwulst eine wirklich benigne geworden ist, könnte hier nur durch den Erfolg der Impfungen konstatiert werden, die jedoch bei der Seltenheit dieser Fälle noch nicht vorgenommen worden sind. Jedenfalls scheint mir aus diesen Beobachtungen hervorzugehen, daß auch die Resistenzverhältnisse des Tieres ein maßgebender Faktor für das histologische Wachstum einer Geschwulst sind.

Es schien längere Zeit, als ob hiermit die histologischen Veränderungen der Impfcarcinome zum Abschluß gekommen wären, als ob sich gewissermaßen, je nach der Virulenz der betreffenden Stämme ein bestimmter Typus allmählich ausbildet, der nunmehr dauernd und unverändert erhalten bleibt. Die Möglichkeit, daß dieses Verhalten für einzelne Fälle zutrifft, kann nicht ausgeschlossen werden, andererseits stehen wir vor der interessanten Tatsache, daß eine Aenderung, die Ehrlich und ich zuerst beschrieben haben, auch von anderer Seite auffallend häufig bestätigt worden ist, nämlich die allmähliche Entwicklung von echtem Sarkom. Wir selbst haben den eigentümlichen

Vorgang bisher dreimal beobachtet. Bestätigungen liegen vor in je einem Fall von Loeb, Liebmann, Bashford, und bei der Ratte von Lewin. Uebereinstimmend hat sich der Vorgang stets so abgespielt, daß das anfänglich spärliche Stroma an Mächtigkeit und vor allem an Zellreichtum zunahm, so daß ein dem Carcinoma sarcomatodes von Hansemanns entsprechender Mischtumor entstand. Da die sarkomatöse Komponente sich bisher stets als die stärkere erwies, so resultierte schließlich nach allmählicher Einschmelzung und schließlicher Eliminierung des Carcinoms ein Reinsarkom, und zwar entweder in der Form des Spindelzellensarkoms oder in der des gemischtzelligen Rundzellensarkoms.

Bei der Analyse dieses sonderbaren Prozesses ist zunächst zu berücksichtigen, daß die Kasuistik der einzelnen Beobachtungen ungeheure Differenzen aufweist. Während sich der Mischtumor in dem Loebschen Falle schon in der ersten Impfgeneration zeigte, sahen wir ihn einmal erst in der 68. Generation nach $2^1/_2$-jähriger Züchtung eines Reincarcinoms auftreten. Andererseits sahen wir zweimal den gleichen Vorgang sich schon im Primärtumor abspielen, Beobachtungen, die in vollkommener Analogie zu dem Falle des Herrn Schmorl stehen, in dem bei derselben Patientin zu verschiedenen Zeiten successive ein Adenom der Thyreoidea, ein Carcinom, Mischtumor und endlich Sarkom konstatiert werden konnte.

Wir haben zuerst die Ansicht geäußert, der sich alle folgenden Untersucher angeschlossen haben, daß sich das Sarkom nicht aus Elementen eines ursprünglichen Mischtumors entwickelt, sondern unter einem bestimmten Einfluß der Carcinomzellen aus dem Krebsstroma hervorgeht. Schon unter gewöhnlichen Verhältnissen wird ja wohl von den meisten Pathologen besonders mit Rücksicht auf den mit dem Primärtumor übereinstimmenden Bau der Metastasen ein formbestimmender Einfluß der Krebszellen auf das Stroma anerkannt. Wir hielten es nun für das Wahrscheinlichste, daß infolge irgend welcher chemischen Veränderungen der Krebszelle diese Reizwirkung so gesteigert resp. modifiziert werden kann, daß nun nicht mehr ein zellarmes, sondern ein zellreiches und lebhaft proliferierendes Sarkomgewebe gebildet wird. Der Umstand, daß sich die Krebszellen hiermit gleichsam ihr eigenes Grab graben, kann gegen die Berechtigung der Theorie nicht angeführt werden. Da wir durch die Untersuchungen von Jensen und Bashford wissen, daß das Stroma der Impfcarcinome nicht von den verimpften Stromamassen ausgeht, sondern von dem Bindegewebe des Wirtstieres neu gebildet wird, so stellt sich nach der Ehrlichschen Auffassung die Sarkomentwicklung als ein komplexer Vorgang dar, für dessen Zustandekommen sowohl Eigenschaften der Tumorzellen als des Wirtstieres maßgebend sind. Dies stimmt mit den beobachteten Tatsachen auf das beste überein. Für eine Reizwirkung der Krebszelle spricht gerade dasjenige

Moment, welches zunächst einer Erklärung die meisten Schwierigkeiten zu bereiten scheint, nämlich die auffallend individuelle Verschiedenheit der beobachteten Fälle. Wenn wir aber bedenken, wie große und eingreifende strukturelle Veränderungen gelegentlich schon im Primärtumor konstatiert werden können, während andererseits manche Stämme einen bestimmten Bau Jahre hindurch mit Hartnäckigkeit festhalten, so werden uns die Differenzen im biologischen Verhalten nicht mehr so unerklärlich erscheinen. Im Einklang hiermit steht die von uns bisher ausnahmslos festgestellte Tatsache, daß die Sarkomentwicklung stets in einer Periode rapider Steigerung der Wachstumsenergie auftritt, welche Steigerung nicht als Folge, sondern, wie aus der enormen Mitosenzahl der Carcinomzellen ersichtlich ist, als Vorstadium der Sarkombildung anzusprechen ist. Andererseits sind aber auch Zeichen dafür vorhanden, daß die Resistenzverhältnisse des Wirtstieres ebenfalls eine, wenn auch begrenzte Rolle spielen. Es ist nämlich eine gewöhnliche Erscheinung, daß Tiere ein und derselben Serie nicht das gleiche Stadium der Sarkomentwicklung aufweisen und zuweilen sogar recht erhebliche Differenzen zeigen. Diese Unterschiede erklären sich am besten daraus, daß die Prädisposition der einzelnen Tiere zur Bindegewebsproduktion variiert, so daß ein Reiz, der bei dem einen Tier keinen wesentlichen Effekt ausübt, bei dem anderen zu starker Proliferation führen kann. In extremer Weise sehen wir etwas ähnliches ja auch in der menschlichen Pathologie bei der gewissen Personen anhaftenden Neigung zur Keloidbildung. Diese Verhältnisse geben nun auch den Schlüssel zum Verständnis der oben erwähnten Tatsache, daß bei Ratten im Gegensatz zu den Mäusen eine ausgesprochene Neigung zu bindegewebigen Tumoren besteht, so daß selbst die Carcinome anscheinend in der Mehrzahl in Form eigenartiger Mischtumoren auftreten. Es ist von diesem Gesichtspunkte aus besonders bemerkenswert, daß eines von den wenigen ursprünglich reinen Rattencarcinomen, die wir überhaupt kennen, nämlich das von Lewin, ebenfalls eine sarkomatöse Umwandlung durchgemacht hat, und meines Wissens zurzeit nur noch als Reinsarkom weitergezüchtet wird. Eine besondere Neigung der Ratte zur reaktiven Bindegewebsentwicklung ist jüngst auch von Isaac Lewin in New York beobachtet worden, der nach Aleuronatinjektionen bei der Ratte weniger Abscesse, wie sie bei anderen Tieren auftreten, sondern richtige reaktive Granulome beschreibt. Es kann zwar vorläufig nur als Hypothese ausgesprochen werden, liegt aber, wie ich glaube, im Bereich der Möglichkeit, daß manche spontanen Spindelzellensarkome der Ratte erst sekundär aus primärem Carcinom sich entwickelt haben. Es scheint jedenfalls erwünscht, bei den Primärtumoren der Ratte auf diese Verhältnisse genauer zu achten.



Die sekundäre Sarkomentwicklung würde sich also bei dieser Auffassung als ein komplexer Vorgang präsentieren, dessen einer Faktor

in einer durch irgend welche chemischen Alterationen der Krebszelle bedingten Reizwirkung, und deren anderer Faktor in der individuellen Prädisposition des betreffenden Organismus zu bindegewebigen Proliferationen beruht. Eine wertvolle Bestätigung hat diese Auffassung in jüngster Zeit von seiten Lewins erfahren, der bei der Impfung des schon erwähnten Adenocarcinoms der Ratte sekundär nicht nur ein Sarkom, sondern auch ein Cancroid entstehen sah. Hier hätte sich also die supponierte Reizwirkung nicht nur am benachbarten Bindegewebe, sondern auch an dem angrenzenden Epithel bemerkbar gemacht, das nun in seiner Weise mit der Bildung eines Hornkrebses reagiert. Ich möchte an dieser Stelle nicht mißverstanden werden. Mit der Annahme einer derartigen Reizwirkung soll weder zugunsten der parasitären Theorie plädiert, noch gegen die fundamentale Tatsache Front gemacht werden, daß der Krebs im wesentlichen aus sich herauswächst. Beobachtungen, wie die Lewinsche, gehören sicherlich zu den seltensten Ausnahmen. Wir selbst haben wenigstens bei der Maus niemals etwas Aehnliches am Epithel beobachtet. Anders liegen die Verhältnisse vielleicht bei der Sarkomentwicklung. Wenn man die Zahl der beobachteten Fälle mit der Zahl der überhaupt gezüchteten Carcinomstämme vergleicht, so ergibt sich ein so hoher Prozentsatz von Sarkomentwicklung, daß der Gedanke, so fremdartig er im ersten Moment erscheinen möchte, nicht ganz von der Hand zu weisen ist, daß dem Vorgang eine gewisse Gesetzmäßigkeit zu Grunde liegt, und daß vielleicht die Sarkomentwicklung das Ende eines jeden Carcinoms darstellt; freilich dürfen wir den Begriff der individuellen Carcinomgeschwulst nicht im Sinne des nicht transplantablen Tumors auffassen, dem mit dem Tode des Organismus sein natürliches Ende gesetzt ist, sondern im Sinne des Geschwulststammes, dessen Bestand von dem Leben des Einzelorganismus unabhängig ist. Gerade der Umstand, daß die Sarkomentwicklung selbst nach mehrjähriger Carcinomzüchtigung noch angetroffen wird, läßt die Möglichkeit durchaus offen, daß in anderen, weniger virulenten Stämmen noch viel größere Zeiträume für den Eintritt der Umwandlung erforderlich sind.

Sollte es sich herausstellen, daß trotz jahrzehntelang fortgesetzter Züchtung eines Stammes die Sarkomentwicklung ausbleibt, so würde dies dafür sprechen, daß den Carcinomzellen, ähnlich wie den Keimzellen oder den einzelligen Organismen, und nach unseren bisherigen Erfahrungen auch den Sarkomzellen potentielle Unsterblichkeit zuerkannt werden muß. Denn tatsächlich ist ein spontanes, durch keine sekundären Momente, wie Infektion, Sarkomentwicklung etc., bedingtes Eingehen lange Zeit fortgezüchteter Carcinomstämme bisher noch nie von uns beobachtet worden.

Gestatten Sie, meine Herren, daß ich an dieser Stelle noch mit einigen Worten auf eine erst in jüngster Zeit von uns gemachte, bisher

noch nicht publizierte Beobachtung eingehe, die Ihr Interesse in mehrfacher Richtung beanspruchen dürfte. Es handelt sich hier um einen, von uns seit bald 5 Jahren fortgezüchteten Carcinomstamm, der als Stamm 11 geführt wird und zunächst in der Form des von mir sogenannten spaltenbildenden Carcinoms auftrat. Späterhin entwickelte sich dieser Tumor zu einem außerordentlichen stromaarmen Carcinoma solidum, dessen Zellen in Nestern und Strängen angeordnet waren, wie Sie dies bei einem der ausgestellten Präparate sehen werden. Seit der 85. Generation nun tritt insofern eine Aenderung der Struktur ein, als die einzelnen Alveolen nicht mehr durch ein deutlich wahrnehmbares Stroma getrennt werden. Man beobachtet vielmehr, daß die in der Peripherie der Alveolen gelegenen Zellen ganz allmählich in wechselnder Ausbreitung einen spindeligen Charakter annehmen, so daß an denjenigen Stellen, an denen dieser Prozeß sich weiter ausgedehnt hat, im ersten Moment der Eindruck eines sich entwickelnden Spindelzellensarkoms erweckt werden könnte. Ein Abplatten der in der Peripherie der Alveolen liegenden Zellen beobachtet man gelegentlich auch sonst bei den Mäusecarcinomen. Das Besondere besteht jedoch bei dem zuletzt von uns beobachteten Fall 1) in dem Stromaschwund, sowie darin, daß die spindelige Form der Zellen nicht überall mit mechanischen Verhältnissen zu erklären ist. Es ist nämlich eine weitere Eigentümlichkeit des Carcinomstammes 11, daß er in neuerer Zeit vielfach eine Isolierung der Zellen, gleichsam eine Auflösung des Tumors in seine zelligen Elemente erkennen läßt, so daß man vom rein histologischen Standpunkte aus hier kaum von einem Carcinom zu sprechen imstande ist. Wir haben uns bisher über die Natur des sich hier abspielenden Prozesses ein bestimmtes Urteil noch nicht bilden können. Wir halten es für außerordentlich wahrscheinlich, daß die spindeligen Zellen nichts anderes als in der Form veränderte Carcinomzellen sind, sind aber vorläufig noch sehr im Zweifel darüber, ob man lediglich aus diesem histologischen Bilde die Berechtigung herleiten darf, den Prozeß als den Beginn einer Sarkomumwandlung zu deuten. Jedenfalls besteht ein charakteristischer Unterschied gegen alle früher von uns beobachteten Fälle darin, daß in diesen stets eine scharfe Grenze zwischen den Carcinombalken und dem sich neu entwickelnden Sarkomgewebe zu erkennen war; während in unserem neuesten Falle überall ein ganz allmählicher Uebergang stattfindet. Eine sichere Entscheidung wird sich wohl erst aus dem weiteren Verlaufe des Prozesses, der sorgfältig verfolgt wird, fällen lassen. Es wäre mir außerordentlich erwünscht, wenn Sie sich, meine Herren, über den Eindruck, den Sie aus den ausgestellten Präparaten gewinnen, hier äußern wollten, namentlich auch darüber, ob diese Bilder Veränderungen entsprechen, die gelegentlich auch bei menschlichen Carcinomen angetroffen werden.

An den durch sekundäre Entwicklung entstandenen Mäusesarkomen haben wir nach ihrer fertigen Ausbildung keine strukturellen Aende-

rungen mehr beobachtet. Sowohl das Spindelzellensarkom, wie die in zwei Fällen beobachteten rund- resp. polymorphzelligen Sarkome haben ihren Charakter beibehalten, obwohl sie zum Teil schon in über hundert Generationen fortgezüchtet worden sind. Etwas anders scheinen diese Verhältnisse bei den spontanen Rattensarkomen zu liegen. Wir beobachteten hier zwei Formen, von denen die eine sich als gewöhnliches Spindelzellensarkom präsentiert, während die andere mehr den Charakter eines Rundzellensarkoms mit lymphadenoider Struktur hat. Sie sehen dort Präparate ausgestellt von einem Primärtumor, der nicht durchweg die gleiche Struktur aufweist. An einigen Stellen beobachten Sie ein zellreiches Gewebe, analog dem Bau einer Lymphdrüse, ein retikuläres Gewebe mit spindeligen, zum Teil verästelten Zellen, in dessen Maschen runde Zellen eingelagert sind. An anderen Stellen ist der Bau ein sehr viel lockerer, er besteht wesentlich aus diesem retikulär gefügten Gewebe. An wieder anderen Stellen ist er wesentlich zellreicher und nähert sich dem Typus des Spindelzellensarkoms. Ich bemerke, daß es sich hier um einen Tumor handelt, der, wie die Mehrzahl der von uns beobachteten Rattensarkome, von Anfang an eine starke Proliferationsenergie hatte und eine hohe Impfausbeute ergab. In den Abimpfungen dieses Tumors trat der Spindelzellensarkomcharakter immer stärker hervor und augenblicklich präsentiert er sich als reines Spindelzellensarkom. Merkwürdigerweise haben wir nun aber in einem anderen Falle den umgekehrten Prozeß beobachten können. Hier war der Ausgangstumor, wie gewöhnlich bei der Ratte, ein reines Spindelzellensarkom, und erst allmählich bildete sich mehr der lymphadenoide Charakter aus. Die Möglichkeit, daß diese Strukturdifferenzen der Ausdruck einer verschiedenen Virulenz sind, kann nicht ganz von der Hand gewiesen werden. Doch bedarf es noch weiterer Erfahrungen, um in diesem Punkte klarer zu sehen.

Meine Herren! Ich bin hiermit am Schluß meiner rein histologischen Darlegungen angelangt. Als wichtigsten Punkt derselben möchte ich die Tatsache hinstellen, daß sowohl die Entwicklung der Mäusecarcinome, als ihre weitere Differenzierung, sowie ihr definitives Schicksal, schließlich auch die Sarkomentwicklung als das Produkt zweier Faktoren anzusehen ist, deren einer in den biologischen Eigenschaften der Tumorzelle, und deren anderer in den Resistenzverhältnissen des Organismus gelegen ist. Das Zusammen-, resp. Gegeneinanderwirken dieser Faktoren bedingt alle besprochenen Erscheinungen. Wie weit diese Auffassung auch rein biologisch gestützt werden kann, gehört nicht mehr in den Rahmen meiner rein histologischen Darlegungen.

---

b) Biologischer Teil

von

Prof. **P. Ehrlich** in Frankfurt a. M.

Mit 8 Tabellen.

Meine Herren! Nach den Ausführungen meines Mitarbeiters, Prof. Apolant, darf ich wohl, um die kostbare Zeit der Verhandlungen möglichst zu schonen, auf alle allgemeinen Betrachtungen verzichten und nur der Freude darüber Ausdruck verleihen, daß die experimentelle Geschwulstforschung, wie ich aus der Aufforderung des Herrn Vorsitzenden zu diesem Referat entnehmen darf, Bürgerrecht in der Pathologie erworben hat.

Indem ich mich daher sofort in medias res begebe, beginne ich mit der Transplantation der Spontantumoren. Wie Ihnen allen bekannt sein dürfte, sind die Ergebnisse der Transplantationen von Spontantumoren auf normale Mäuse relativ sehr ungünstige. Die Mehrzahl der Geschwülste geht bei der gewöhnlichen Impfmethodik überhaupt nicht an, und selbst unter den transplantablen Tumoren hält sich die Impfausbeute mit wenigen Ausnahmen, wie sie vor allem Michaelis mitgeteilt hat, in sehr bescheidenen Grenzen. Es ist neuerdings gelungen, durch Anwendung besonderer Vorsichtsmaßregeln bei der Impfung auch für die hämorrhagischen Tumoren, die besonders schwer zu verpflanzen sind, bessere Impfresultate zu erreichen. So teilt Gierke[1]) mit, daß sich unter 4000 geimpften Mäusen, von denen 2800 am Leben blieben, 187mal, also in 6 Proz., ein Tumor entwickelt hätte. Es waren hierzu 35 Stämme verwandt worden, von denen sich 29 als transplantabel erwiesen; allerdings finden sich unter den von Gierke als positiv bezeichneten Fällen auch solche mit weniger als 1 Proz. Impfausbeute. Von diesen 29 Stämmen gingen nun 15 bei den weiteren Transplantationen wieder ein, und unter den restierenden 14 sind zur Zeit der Gierkeschen Publikation nur 6 über die dritte Generation hinaus gezüchtet worden.

---

1) Gierke, Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathologie, Bd. 43, 1908.

Sie sehen also, daß man auch unter optimalen Bedingungen nur einen sehr kleinen Teil der Spontantumoren zur Fortpflanzung bringen kann, und daß das weitaus überwiegende Gros der Mäuse eine natürliche Immunität gegen die Impfung mit Spontantumoren besitzt. Dies ist eine bedeutsame Tatsache, deren Wichtigkeit schon von Jensen[1]) mit aller Schärfe erkannt worden ist. Derselbe hatte sich in seiner ersten Publikation die Frage vorgelegt, worauf es wohl beruhen könnte, daß unter seinen Impfungen ein gewisser, annähernd konstanter Prozentsatz negativ verlief, und er war geneigt anzunehmen, daß dies auf einer natürlichen Immunität der betreffenden Tiere beruhe. Es sollten mithin etwa 40 bis 60 Proz. aller Fälle gegen sein Carcinom immun sein. Durch Nachimpfung einen exakten Beweis für diese Annahme zu erbringen, vermochte er lediglich deswegen nicht, weil er nur mit einem einzigen Geschwulststamm arbeitete und es daher nicht zu entscheiden war, ob der negative Ausfall auch der zweiten Impfung auf einer natürlichen, oder durch die erfolglose Vorimpfung erworbenen Immunität beruhte.

Jetzt, nachdem es gelungen ist, durch die später zu besprechende Virulenzsteigerung obige Schwierigkeit zu überwinden, können wir diese Frage sehr viel exakter beantworten. Zunächst hat sich gezeigt, daß die natürliche Immunität gegen Carcinom bei Mäusen keine feststehende Größe ist, sondern daß sie nach der Natur des Tumors schwankt. Ein Tier, das gegen einen Tumorstamm immun ist, kann für einen anderen Stamm empfänglich sein. Die natürliche Tumorimmunität ist kein absoluter, sondern ein relativer Begriff; auch sie ist das Produkt zweier Faktoren, der Tumorvirulenz und der Tierresistenz. Ein konstantes Angehen eines Tumors in 20, 60 oder 100 Proz. heißt nichts weiter, als daß Angriff und Abwehr so aufeinander eingestellt sind, daß der erstere bei den einzelnen Fällen in 20, 60, 100 Proz. zum Durchbruch kommt. Ja, es hat sich noch eine weitere Tatsache ergeben, die zuerst von Bridré[2]) im Institut Pasteur ermittelt und seither in Bashfords Laboratorium bestätigt worden ist. Impft man nämlich eine große Zahl von Mäusen doppelseitig, und zwar gleichzeitig rechts und links mit Tumoren von verschiedener Angangskraft, etwa von 20 und 60 Proz., so entspricht die Impfausbeute der betreffenden Tumoren genau derjenigen der Einzelimpfungen. Es geht also auch unter diesen Verhältnissen der eine Tumor in 20 Proz. auf der rechten Seite, in 60 Proz. auf der linken Seite an. Natürlich wird es unter geeigneten Kautelen möglich sein, die Zahl derartiger Simultanimpfungen mit verschiedenen Tumoren, wie sie in größeren Carcinominstituten zur Verfügung stehen, noch erheblich zu steigern, so daß also einer größeren Tierreihe 4—5 verschieden virulente Geschwülste inokuliert werden können, die die für jede einzelne

---

1) Jensen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 1903.

2) Bridré, Annal. de l'Institut Pasteur, T. 21, 1907, No. 10.

Geschwulst charakteristische Impfausbeute liefern. Auf diese Weise wird es gelingen, an jeder Einzelmaus den Resistenztitre individuell zahlenmäßig zu bestimmen. Würde eine größere Zahl von Mäusen in dieser Weise auf ihre Resistenz austitriert, so läßt sich jetzt schon übersehen, daß die anscheinend gleichartigen Tiere in ihrem Resistenztitre sich durchaus verschieden verhalten, und daß zwischen Maximum und Minimum sich alle Zwischenstufen einschieben. Auf jeden Fall scheinen mir die Ergebnisse der Simultanimpfmethode dafür zu sprechen, daß die natürliche Tumorresistenz gegen verschiedenartige Tumoren nicht qualitativer, sondern nur quantitativer Art ist.

Um aber einen näheren Einblick in das Wesen der natürlichen Immunität zu erlangen, war es geboten, die Bedingungen, unter denen die Mäuse ihre Disposition verlieren, festzustellen. Ich und Apolant haben das auf zwei Wegen zu erreichen versucht, erstens durch künstliche Immunisierungen und zweitens durch Doppelimpfungen. Eine notwendige Vorbedingung für diese Experimente ist aber der Besitz maximal virulenter Tumorstämme. Gerade in der Erkennung dieser Notwendigkeit sehe ich die Ursache, daß eine große Zahl von Autoren meine Angaben nicht bestätigen konnten. Sie werden mir daher eine kleine Abschweifung in das so wichtige Kapitel der Virulenzsteigerung gestatten. Wäre doch bei Mäusen ein wirklich nutzbringendes Arbeiten unmöglich gewesen, wenn es nicht gelungen wäre — und ich glaube, dieses Verdienst für mich in Anspruch nehmen zu können — die Tumorvirulenz in ungeahnter Weise zu steigern. Wenn man für die Impfung stets die am schnellsten wachsenden Tumoren einer Serie auswählt, alle nekrotischen Partien sorgfältig eliminiert und selbstverständlich bei der Impfung selbst unter den strengsten aseptischen Kautelen verfährt, so gelingt es in den meisten Fällen, die Virulenz bis zu einem bestimmten Maximum zu steigern. Der Begriff Tumorvirulenz umfaßt dabei nach den geltenden Anschauungen zwei durchaus nicht immer voneinander abhängige Qualitäten, nämlich erstens die Proliferationsenergie, gemessen an der Wachstumsschnelligkeit, und zweitens die Uebertragbarkeit, gemessen an der Impfausbeute. Wenn auch im allgemeinen beide Qualitäten Hand in Hand zu gehen pflegen, so kommen doch auch Ausnahmen vor, als deren markantestes Beispiel ich das von uns gezüchtete Chondrom anführe, daß trotz geringer Wuchsenergie konstant in 100 Proz. angeht. Diese leichte Uebertragbarkeit des Chondroms beruht offenbar auf einer auch sonst nachweisbaren hohen Resistenz seiner Zellen, die unter gewissen Bedingungen im Wirtstier lange Zeit hindurch ein latentes Leben führen und schließlich doch noch zu Tumoren heranwachsen können.

Hinsichtlich der Uebertragbarkeit ist der Virulenzsteigerung mit einem Angehen in 100 Proz. eine natürliche Grenze gesetzt. Für die Steigerung der Wuchsenergie sind diese Grenzen bei den einzelnen Stämmen individuell verschieden. Am niedrigsten beim Chondrom,

höher, wenngleich gerade hier sehr wechselnd, beim Carcinom, am höchsten beim Sarkom, wo schon in 14 Tagen mächtige Tumoren und in 3—4 Wochen Geschwülste von der Größe des Tieres erreicht werden.

Aber, meine Herren, ich habe doch die Anschauung gewonnen, daß neben den erwähnten offenkundigen Qualitäten der Angangsziffer und Wachstumsgeschwindigkeit noch andere, mehr latente Eigenschaften bei dem Begriff der Virulenz interferieren. So habe ich beobachtet, daß zwei Carcinomstämme von ungefähr gleicher Angangsziffer und Wuchsenergie sich in der Verhinderung von Nachimplantationen verschieden verhalten haben, der eine verhinderte das Angehen vollkommen, der andere nur in beschränktem Maße. Ich möchte diese Funktion provisorisch als exhaustive oder ereptive bezeichnen und es dahingestellt sein lassen, ob dieselbe auf einer ad maximum gesteigerten Avidität der Tumorzellen oder auf einer besonderen Verwandtschaft zu bestimmten, für das Tumorwachstum besonders nötigen Bestandteilen beruht. Ich bezeichne als einen maximal virulenten Tumor nur einen solchen, in dem alle drei Qualitäten ad maximum und dauernd, ohne Schwankungen, entwickelt bleiben. Zu meinen weiter unten ausführlich zu besprechenden Doppelimpfungen habe ich seinerzeit ausschließlich derartige maximal virulente Stämme benutzt, die sich teilweise später in Sarkome verwandelten.

Ich wende mich nun zu der bedeutsamen Frage der erworbenen Immunität, über die wir im Laufe der Zeit reiche Erfahrungen gesammelt haben. Nachdem alle Versuche, mit irgendwie abgetötetem Material eine Immunität zu erzielen, gescheitert waren, ging ich nach dem Prinzip der Immunisierung mit abgeschwächtem Material in der Weise vor, daß ich Mäuse mit hämorrhagischen Spontantumoren, die bei der Breiimpfung erfahrungsgemäß nur ganz vereinzelt transplantabel sind, vorbehandelte und nach einiger Zeit mit virulenten Tumoren nachimpfte. Man erzielt auf diese Weise schon nach einer einmaligen Vorimpfung eine Immunität in etwa 50 Proz., die sich durch mehrmalige Vorbehandlung noch erheblich steigern läßt. Gegen diese Anschauung ist von Hertwig und Poll[1]) ein mir nicht verständlicher Einwand erhoben worden, indem sie annahmen, daß die erfolglose Nachimpfung nicht auf einer künstlich hergestellten, sondern auf einer natürlichen angeborenen Giftfestigkeit beruht. Es handele sich also bei dieser Versuchsanordnung nicht um eine Immunität, sondern um eine Art künstlicher Selektion. Diese Erklärung ist ganz unverständlich, denn wenn ich von 60 Mäusen 30 mit hämorrhagischem Primärtumor vorimpfe, dann nach 8 Tagen sämtliche 60 Mäuse mit maximal virulentem Carcinom nachimpfe und nunmehr sehe, daß bei den nicht vorbehandelten Tieren die Impfausbeute 100 Proz., bei den vorbehandelten aber 30—50 Proz. beträgt, so ist diese Tatsache doch nicht mit einer Selektion zu erklären.

---

1) Hertwig-Poll, Abh. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wiss., 1907.

Ein sehr wichtiges Resultat der künstlichen Immunisierung bildet die Panimmunität.

Man hatte früher als ganz selbstverständlich angenommen, daß, falls eine künstliche Carcinomimmunisierung möglich wäre, dieselbe ganz spezifisch sein müßte, und daß z. B. ein Magencarcinom nur gegen Magencarcinom, ein Ovarialcarcinom nur gegen den gleichen Tumor immunisieren könne. Es war deshalb ein durchaus überraschendes Novum, daß die Carcinomimmunität in gleicher Weise auch gegen die verschiedenen Formen von Sarkom, Spindel- und Rundzellensarkom besteht. Eine von vornherein höhere Immunität ist bei denjenigen Tieren vorhanden, die mit virulenten Tumoren erfolglos vorgeimpft sind und die von uns kurz als Nuller bezeichnet werden. Nur in den seltensten Fällen gelingt es, auf diese Tiere noch Tumoren zu übertragen. Auch hier schützt die Vorimpfung mit Carcinom sowohl gegen Sarkom als Carcinom, ebenso wie umgekehrt auch die Sarkomimpfung gegen beide Tumorformen immunisiert. Es besteht also in diesem Rahmen eine Geschwulst-Panimmunität, in die zum Teil auch das Chondrom einbezogen werden kann. Freilich ist es hier zur Erzielung eines sichtbaren Effektes notwendig, die Immunität sehr hoch zu treiben und selbst dann ist sie häufig nur eine partielle, die in einem verlangsamten, histologisch veränderten Wachstum und in der Verlängerung der Latenzzeit zwischen Impfung und wahrnehmbarem Wachstum zum Ausdruck kommt.

Der Begriff der Panimmunität legte den Gedanken zu dem Versuch nahe, auch mit normalen Organen gegen Carcinom zu immunisieren, ein Gedanke, dem schon vor Jahren v. Dungern bei seinen Versuchen, mit Milch gegen Epithel und weiterhin gegen Carcinom zu immunisieren, nachgegangen war. Nach dem negativen Ausfall der v. Dungernschen Experimente ruhten diese Bestrebungen lange Zeit, bis sie durch die Aufdeckung der Panimmunität zu neuem Leben erweckt wurden. Gleichzeitig und unabhängig von einander ist dieser Weg von Bashford[1]) mit Blut- und von Schoene[2]) im Frankfurter Institut mit Embryonen-Immunisierungen eingeschlagen worden. In beiden Fällen wurden positive Resultate erzielt, wenngleich die Immunisierungskraft dieser normalen Organe hinter der der Spontantumoren entschieden zurücksteht. Dagegen scheint der Milz eine hohe immunisierende Kraft innezuwohnen, wie sich aus den Angaben von Borrel[3]) und Bridré[4]), die auch Apolant bestätigen konnte, ergibt. Nach Versuchen von Moreschi im Frankfurter Institut ist es auch möglich, mit der normalen Mamma eine deutliche immunisierende Wirkung zu erzielen.

1) Bashford, Scientific Report of the cancer research fund, 1906.
2) Schoene, Münch. med. Wochenschr., 1906.
3) Borrel, Bull. de l'Instit. Pasteur, 1907.
4) l. c.

Wo bleiben gegenüber diesen Tatsachen die Anschauungen von Hertwig und Poll über die Selektion unter Ausschluß der aktiven Immunisierung?

Wenn sich die wichtigen Angaben Lewins[1]), der eine kreuzweise Immunität zwischen Ratten- und Mäusetumoren nachgewiesen zu haben glaubt, bestätigen sollten, so würden der Panimmunität noch sehr viel weitere Grenzen gezogen werden müssen, als ich es ursprünglich tun konnte.

Natürlich erhebt sich die Frage, worauf die erworbene Immunität beruht. Wenn es sich um die Bildung spezifischer Antikörper handelte, an die man zunächst denken muß, so wäre die Notwendigkeit der passiven Immunisierung mit dem Blute immuner Tiere unabweislich. Es liegen über diesen Punkt bisher nur wenige Angaben, unter anderem von Jensen[2]), vor, und die Zahlen, welche insbesondere Clowes und Baeslack[3]) veröffentlicht haben, sind nicht überzeugend. Da diese Autoren nicht mit maximal virulenten Tumoren arbeiteten, so besteht die Möglichkeit, daß die Menge der gebildeten Antikörper nicht ausreicht, um auf passiv immunisatorischem Wege mit Sicherheit nachgewiesen zu werden. Jedenfalls können wir nicht verschweigen, daß in den verschiedenen Zentren der Carcinomforschung (Rockefeller Institut, London, Frankfurt) Versuche, solche Antikörper im Tierexperiment oder im Reagenzglas nachzuweisen, ziemlich negativ verlaufen sind. Es ist deswegen noch nicht möglich, die Antikörper vollkommen auszuschließen, es wird aber jedenfalls noch weiterer Versuche bedürfen, um in diese Frage eine klare Einsicht zu gewinnen. Auf Grund der vorliegenden Befunde aber ohne weiteres als feste Tatsache hinzustellen, daß die Immunität auf Isolysinen beruhe, die gegen Mäusezellen gerichtet sind halte ich aus verschiedenen Gründen nicht für zulässig.

So viel, meine Herren, über die aktive Immunisierung. Gestatten Sie, daß ich nunmehr etwas ausführlicher auf eine andere Immunitätsform eingehe, zu deren Aufstellung ich schon vor Jahren durch manche Besonderheiten der Mäusetumoren veranlaßt worden bin, nämlich auf die athreptische Immunität. Im Interesse der Zeitersparnis muß ich es mir versagen, das ganze Gebiet der Athrepsie hier zu behandeln, ich werde mich vielmehr auf diejenige Form der athreptischen Immunität beschränken, die ich im Mäuseorganismus selbst beobachtet habe, und die kurz darin besteht, daß bei Tieren mit großen, schnell wachsenden Tumoren eine zweite Impfung entweder überhaupt nicht angeht oder doch eine beträchtliche Retardation des Wachstums erkennen läßt. Merkwürdigerweise ist meinen diesbezüglichen und, wie ich glaube, durchaus klar ausgesprochenen und scharf präzisierten Angaben in völliger Verkennung dessen, was ich mit dem Begriff Athrepsie ausdrücken wollte,

1) Lewin, Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 5.
2) l. c.
3) Clowes and Baeslack, Med. News, 1905.

vielfach auf Grund ganz ungenügender Nachprüfungen widersprochen worden. Ich war zu meinen Versuchen durch die vielfältig gemachte Beobachtung veranlaßt worden, daß der Prozentsatz der Metastasen bei langsam wachsenden Spontantumoren ein relativ viel höherer ist als bei schnell wuchernden Impftumoren, woselbst sie in der Regel nicht makroskopisch, sondern, wie Haaland gezeigt hat, nur in mikroskopischen Herdchen nachweisbar sind. Dieses von den Erfahrungen bei menschlichen malignen Tumoren sehr abweichende Verhalten in der Metastasenbildung ist ja sogar mehrfach als Zeichen dafür angesehen worden, daß die Mäusecarcinome nicht ohne weiteres mit den menschlichen analogisiert werden können. Es schien mir daher von Wichtigkeit, diese Frage einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. Ich ging in der Weise vor, daß ich die Tiere zunächst wie gewöhnlich auf der rechten Seite mit einem hochvirulenten Tumor impfte und dann nach verschieden langer Zeit, die zwischen 6 und 91 Tagen schwankte, entweder mit dem gleichen oder einem anderen Geschwulststamm nachimpfte. Auf der Tabelle (s. S. 20) sehen Sie die schon vor zwei Jahren veröffentlichten Resultate dieser Versuche. Sie bemerken, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Nachimpfung negativ verlief. Gelegentlich bildete sich ein Kleintumor, zweimal ein Mitteltumor und nur ein einziges Mal ein Großtumor, und zwar bezeichnenderweise bei einem Tier, bei dem die erste Impfung negativ geblieben war. Unter den 68 Kontrollen sind 66 Großtumoren und nur zwei Fehlimpfungen verzeichnet. Nur eine kleine Anzahl der registrierten Tiere scheidet deswegen aus, weil hier auch die erste Impfung negativ war, die Tiere daher als natürlich immun bezeichnet werden müssen. Ueberwiegend handelt es sich um Tiere, die zur Zeit der zweiten Impfung mit Großtumoren behaftet waren, gelegentlich auch um solche mit Mittel- und Kleintumoren. Angesichts dieser Tatsache scheint mir jeder Zweifel daran ausgeschlossen, daß in den hier dargestellten Versuchen ein kräftig wuchernder Tumor hemmend auf die Entwicklung eines nachgeimpften Tumors einwirkt. Besonders betonen möchte ich, daß es dabei ganz gleichgültig ist, ob der vor, oder nachgeimpfte Tumor ein Carcinom oder Sarkom ist. Bei allen nur denkbaren Kombinationen Carcinom + Carcinom, Carcinom + Sarkom, Sarkom + Carcinom, Sarkom + Sarkom wird stets annähernd das gleiche Resultat erzielt. Vorbedingung ist nur, daß der vorgeimpfte Tumor schnell wächst, eine Kondition, die ich damals schon in die Worte kleidete: „Diese Resultate beziehen sich nur auf schnellwachsende Tumoren, da bei langsam wachsenden relativ häufig auch ein positiver Erfolg der zweiten Impfung zu konstatieren ist. Letzteres gilt besonders von unserem sich anfangs in sehr langsamem Tempo entwickelnden Chondrom.“

Eine Erklärung für dieses eigentümliche Resultat glaube ich darin zu finden, daß der erste schnell wachsende Tumor die notwendigen Nährsubstanzen so stark an sich reißt, daß die zunächst unter sehr schlechten Ernährungsbedingungen befindlichen nachgeimpften Zellen nicht genügend

Tabelle.

A. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 11 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 5 vor 47 u. 91 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 11 vor 30 Tagen (Carcinom)		3. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 9 Tagen (Carcinom)	
rechts	links	rechts	links	rechts	links
1. Mitteltumor	Kleintumor	1. Großtumor	Mitteltumor	1. 0	0
2. Großtumor	0	2. „	0	2. 0	0
3. „	Kleintumor	3. „	0	3. Kleintumor	0
4. Mitteltumor	0	4. „	0	4. Großtumor	0
		5. „	0	5. Mitteltumor	0
		6. „	0	6. Kleintumor	0

Kontrollen: 11 Großtumoren, 1 negativ.

B. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 7 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 67 v♀ 13 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 8 Tagen (Carcinom)	
rechts	links	rechts	links
1. Großtumor	0	1. 0	0
2. Mitteltumor	0	2. Mitteltumor	fast 0
3. „	Kleintumor	4. Großtumor	fast 0
4. Kleintumor	0	4. „	Kleintumor
5. Großtumor	0	5. „	„
6. „	0	6. Mitteltumor	0

Kontrollen: 28 Großtumoren, 0 negativ.

C. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 7 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 6 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 16 vor 6 Tagen (Sarkom)	
rechts	links	rechts	links
1. Großtumor	0	1. Kleintumor	0
2. 0	0	2. „	0
3. Großtumor	Kleintumor	3. „	0
4. „	0	4. Mitteltumor	0
5. „	0	5. Kleintumor	0
6. 0	0	6. 0	0
7. 0	0		
8. Großtumor	0		
9. „	0		

Kontrollen: 18 Großtumoren, 1 negativ.

D. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 16 (Sarkom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 6 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 16 vor 6 Tagen (Sarkom)	
rechts	links	rechts	links
1. 0	Großtumor	1. Großtumor	0
2. 0	0	2. „	0
3. Großtumor	0	3. Kleintumor	0
4. Mitteltumor	0	4. 0	0
5. Großtumor	0	5. Mitteltumor	Mitteltumor
6. „	fast 0		
7. „	0		
8. „	Kleintumor		
9. „	fast 0		

Kontrollen: 11 Großtumoren, 0 negativ.

erhalten und daher entweder gar nicht, oder nur in stark retardiertem Tempo zur Entwicklung gelangen. Denn, wie ich ausdrücklich hervorheben muß, ist auch das retardierte Wachstum der Ausdruck einer Athrepsie, genau so, wie es bei der aktiven Immunisierung der Ausdruck einer partiellen Immunität ist.

Von denjenigen Autoren, die diesen Deduktionen auf Grund ihrer Resultate entgegentreten zu müssen glaubten, erwähne ich zuerst Hertwig und Poll[1]), bei deren Versuchsanordnung jedoch fast alle für eine kritische Nachprüfung erforderlichen Kautelen unberücksichtigt geblieben sind. Was zunächst ihre Resultate betrifft, so konstatiere ich folgendes: In ihrer ersten Versuchsreihe wurden 9 mit Tumoren behaftete Tiere nach 1 bis $3^1/_2$ Monaten mit einem Geschwulstmaterial nachgeimpft, das, wie Sie aus 10 Kontrollimpfungen entnehmen, eine Impfausbeute von 60 Proz. ergab. Bei 2 dieser 9 Mäuse, bei denen die erste Impfung in Monaten kirschgroße Tumoren erzeugt hatte, erhielten sie mit der Nachimpfung in 3 Wochen linsen- bis pfefferkorngroße Geschwülste. Von den restierenden 7 Tieren, die einen Monat nach der ersten Impfung Geschwülste von der Größe einer Erbse bis eines Hirsekorns aufwiesen, ging die zweite Impfung 6mal an, und führte, wie aus Text und Abbildungen hervorgeht, ebenfalls zu ganz winzigen Geschwülstchen. Aehnlich sind die Resultate der anderen Versuchsreihen, mit deren ausführlicher Schilderung ich Sie nicht aufhalten will. Auf Grund dieser Resultate halten sich nun Hertwig und Poll zu folgendem Ausspruch für berechtigt, den ich wörtlich zitiere: „Aus den mitgeteilten Versuchen scheinen uns zwei allgemeine Ergebnisse mit Sicherheit hervorzugehen: 1) verleiht eine bereits vorhandene Geschwulst, mag sie klein oder schon von ansehnlicher Größe sein, keinen Schutz gegen die Entwicklung neuer Tumoren, wenn nach Ablauf kürzerer oder längerer Zeit zum zweiten oder selbst zum dritten Male Geschwulststückchen neu implantiert werden; 2) ist ein hemmender Einfluß, der von den zuerst entstandenen Geschwülsten auf das Wachstum der jüngeren Generation durch Nahrungsentziehung vielleicht ausgeübt werden könnte, nicht nachweisbar. In vielen Fällen haben die zu verschiedenen Zeiten entwickelten Neubildungen ein gleich starkes Wachstum an den Tag gelegt, manchmal hat sogar die etwas später implantierte Generation die zuerst entstandene im Wachstum überflügelt."

Den naheliegenden Einwand, daß die Verschiedenheit der Resultate auf einer verschiedenen Virulenz der von ihnen und mir verwandten Tumoren beruhen könnte, weisen sie mit der Bemerkung zurück, die ich wieder wörtlich zitiere: „Wenn der Tumor A" — das ist der Stamm, mit dem sie gearbeitet haben — „in der Intensität des Wachstums an einige wenige der von Ehrlich beschriebenen enorm wachsenden Geschwülste nicht heranreicht, so gehört er offenbar doch auch nicht zu

1) l. c.

den langsam wachsenden, denn bei vielen unserer Versuchstiere hat der Tumor A in 2 bis 3 Monaten ein Gewicht erreicht, das dem Gewicht der Maus gleichkam. Das ist gewiß eine ganz erstaunliche Leistung abnormen Wachstums.“ Nun, meine Herren, groß und klein, schnell und langsam sind relative Begriffe. Was der eine auf Grund seiner Erfahrungen erstaunlich findet, hält der andere auf Grund der seinigen vielleicht für dürftig. Wenn das Wachstum der H. und P.schen Tumoren wirklich eine erstaunliche Leistung ist, so hält es ungemein schwer, für die ungefähr dreimal so schnelle Proliferationsenergie der für meine Athrepsieversuche verwendeten Geschwülste einen passenden Ausdruck zu finden. Tumoren von der Größe einer Maus erzielen wir zu tausenden nach 3—4 Wochen — ein Faktum, das allerdings stets das höchste Erstaunen der Kollegen erregt, die einen Einblick in unser Laboratorium tun. Das von Hertwig und Poll beschriebene erstaunliche Wachstum beobachten wir sogar nicht selten bei unserem Chondrom, das ich von der Athrepsie ausdrücklich ausgenommen habe. Ich zeige Ihnen hier z. B. eine Maus, die vor genau drei Monaten mit Chondrom geimpft wurde. Das Tier wurde vorgestern getötet. Es wog genau 60 g, und da wir das Gewicht der Maus nicht höher als auf 20 g veranschlagen können, so handelt es sich hier um den exorbitanten, wohl noch nie beobachteten Fall, daß ein Tumor doppelt soviel wiegt wie der Organismus, der ihn trägt.

Mit Berücksichtigung meiner vorhin über die Virulenzsteigerung gemachten Aeußerungen ergibt sich also, daß die von Hertwig und Poll benutzten Tumoren nicht entfernt die Wuchskraft aufweisen wie diejenigen Geschwülste, mit denen ich gearbeitet habe. So können denn auch die differenten Resultate nicht überraschen. Wenn wir z. B. erfahren, daß Wassergas durch eine Röhre von einer Flamme getrieben bei einer Zuggeschwindigkeit von einem Meter Wasserstoffsuperoxyd bildet, so wird es niemand wundernehmen, daß bei einer minderen Geschwindigkeit sich diese Substanz nicht bildet. Auf keinen Fall kann das aber als eine Widerlegung einer positiven Tatsache angesehen werden.

Es bestehen aber in den Angaben Hertwigs und Polls auch merkwürdige Widersprüche. Wenn ihre Geschwulst wirklich in 2—3 Monaten das Gewicht der Maus erreicht, so versteht man nicht recht, warum sie gerade für diese Versuche vielfach Tiere genommen haben, die nach Monatsfrist erst erbsen- bis hirsekorngroße Tumoren aufweisen. Wo soll da ein athreptischer Einfluß herkommen? Ein Blick auf ihre Abbildungen genügt, um zu zeigen, daß ihre Versuchsresultate eher zugunsten als gegen die athreptische Immunität sprechen, denn entweder haben Vor- und Nachimpfung oder wenigstens eine von beiden zur Bildung von ganz winzigen Knötchen geführt. Vor allem haben aber die Autoren den schweren Fehler begangen, zu den Nachimpfungen keine Kontrollimpfungen auf gesunden Tieren anzulegen, ohne die ein Urteil über ein

retardiertes Wachstum gar nicht möglich ist. Dies lag ihnen jedoch durchaus fern, da sie nur positiv und negativ kennen und alle Zwischenglieder ausschalten. Höchst charakteristisch ist in dieser Beziehung ihre bei der Erläuterung meiner Tabellen gemachte Angabe, daß die Tiere, die ich als fast 0 bezeichne, zu den erfolgreich geimpften zählen. Tatsächlich weiß jeder mit den einschlägigen Verhältnissen einigermaßen vertraute Forscher, daß mit der Bezeichnung „fast 0" nur die kleinen, stecknadelkopfgroßen Verdickungen gemeint sein können, die so häufig nach allen subkutanen Eingriffen entstehen und gewöhnlich mit Tumoren nichts zu tun haben. Es ist eben eine mißliche Sache, kritische Nachprüfungen mit unzulänglichen Mitteln anzustellen und eine auf langjährigen und umfangreichen Erfahrungen beruhende Theorie mit den Resultaten weniger und an ungeeignetem Material ausgeführter Versuche bekämpfen zu wollen. Der normale Gang ist jedenfalls der umgekehrte, daß die Kritik auf breitere Basis gestellt wird, als die ursprüngliche Angabe.

In entsprechender Weise hat Gierke[1]) neuerdings nach Versuchen im Londoner Institut angegeben, daß die Vorimpfung mit Tumoren — es handelt sich um die transplantablen hämorrhagischen Geschwülste — das Wachstum der zweiten Impfung nicht nur nicht hindere, sondern sogar begünstige. Die Erklärung ist nach dem eben Gesagten keine schwierige, wenn man bedenkt, daß ich mit dem höchst virulenten Passagenstamm, Gierke dagegen mit hämorrhagischen Tumoren arbeitet, die ich auch heute noch für die schwächst virulenten Arten halte.

Neuere Experimente scheinen ja darauf hinzudeuten, daß von den Tumoren Substanzen ausgehen, die das Wachstum begünstigen können. Ich verweise hier auf die Arbeiten von Flexner und Jobling[2]), die gezeigt haben, daß man durch Injektion einer $\frac{1}{2}$ Stunde auf 56° erhitzten Emulsion von Rattentumoren bei der folgenden Tumortransplantation sowohl Proliferationskraft als Impfausbeute erheblich steigern kann, wenn zwischen Injektion und Transplantation 10—30 Tage verstreichen. Bei einem Intervall von nur 24 Stunden ist kein wachstumfördernder Erfolg bemerkbar. Andererseits ist es nach meinen Beobachtungen ganz sicher, daß stark avide und rapid wachsende Tumoren die Nahrungsstoffe fast vollständig für sich in Anspruch nehmen und so das Angehen von Sekundärimpfungen verhindern können. Diese beiden Momente können vielleicht bei allen Doppelimpfungen interferieren, und das schließliche Resultat wird eben im einzelnen Falle davon abhängen, welcher von ihnen mehr in den Vordergrund tritt. Bei dem Typus der stark aviden Tumoren, wie ich sie zur Verfügung habe, werden die Stoffe, die das Wachstum anregen, versagen müssen, weil eben die Möglichkeit der zum Wachstum notwendigen Nahrungsaufnahme nicht besteht. Je mehr aber die Nahrungs-

1) l. c.
2) Proc. of the Society for exp. biol. and med., New-York, June 22, 1907.

avidität abnimmt, je mehr kann die zellbegünstigende Wirkung der Carcinomsekrete zutage treten, und es wird daher nicht wundernehmen, daß bei den neueren Versuchen von Gierke eine Vorimpfung nicht nur nicht das Wachstum der zweiten Impfung verhindert, sondern es sogar deutlich begünstigt. Es handelt sich hier eben um die Extreme der gegebenen Möglichkeiten. Der Unterschied erklärt sich dadurch, daß ich mit ausgesucht virulenten Stämmen arbeite, Gierke aber mit Spontantumoren.

Solche scheinbaren Widersprüche finden wir ja in der Biologie tausendfach. Wir wissen ganz genau, daß wir mit Hilfe von Bakterien immunisieren können, so daß die Tiere gegen die betreffenden Bakterien gefeit sind. Diese Tatsache wird nicht dadurch widerlegt, daß in einer gewissen Periode die Tiere sogar überempfindlich gegen Bakterien sind und daß auch in der Immunitätsperiode die Erscheinungen der Anaphylaxie vorhanden sind. Aehnlich ist es auch mit der Serumüberempfindlichkeit.

Nach einer anderen Richtung gehen die Einwände von Borrel[1]). Derselbe macht den Erfolg der zweiten Impfung von der Methodik der ersten abhängig. Impfte er zuerst mit Brei, so sah er auch die zweite Impfung erfolglos verlaufen. Wurden jedoch zuerst kleinste Stückchen verimpft, so ging die zweite Impfung an. Zur Erklärung dieser Differenz nimmt er an, daß bei der Breiimpfung nur ein ganz kleiner Teil anwächst und sich allmählich zum Tumor entwickelt, alles übrige werde resorbiert und könne nur zur Bildung von Antikörpern Veranlassung geben. Da diese Antikörperbildung eine gewisse Zeit erfordere, so könne sie zwar nicht das Angehen der ersten Impfung verhindern, wohl aber das der zweiten, das ja erst Tage und Wochen später erfolgt, also zu einer Zeit, wo die Antikörper eventuell reichlich im Blute kreisen. Bei der Stückchenimpfung finde dagegen eine irgendwie in Betracht kommende Resorption nicht statt, so daß die schädigende Wirkung der Antikörper hier ausgeschaltet ist. Gegen diese Auffassung läßt sich schon vom rein theoretischen Standpunkt manches einwenden. Zunächst ist es eine von uns in Hunderten von Fällen gemachte Erfahrung, daß Tumoren nach der Breiimpfung ein sehr viel schnelleres Wachstum zeigen als nach der Stückchenimpfung, eine Differenz, die man auf Wochen hinaus noch verfolgen kann. Diese Erscheinung ist mit der Annahme von Antikörpern schwer in Einklang zu bringen. Ferner hat Schoene[2]) gezeigt, daß Tiere, die nach operativer Entfernung eines großen Tumors nachgeimpft wurden, gegen diese zweite Impfung nicht immun waren. Könnte hier vielleicht der Einwand erhoben werden, daß durch die für den Mäuseorganismus immerhin eingreifende Operation die Immunität gebrochen würde, so ist dieser Einwand für die analogen und in ihren Resultaten identischen Versuche Stickers[3]) bei Hunden nicht stichhaltig. Auch diese Tatsachen sprechen dafür, daß durch die

1) l. c.
2) Schoene, Deutsche med. Wochenschr., 1907.
3) Sticker, Münchener med. Wochenschr., 1906, No. 39.

Breiimpfung eine auf der Bildung von Antikörpern beruhende wahrnehmbare Immunität nicht zustande kommt.

Gierke, der sich den Borrelschen Anschauungen im wesentlichen anschließt, betont hauptsächlich den Einfluß der Dose und glaubt, daß bei reichlichen Breiimpfungen durch Resorption eine Immunität gegen den nachgeimpften Tumor zustande kommen könne. Er hat jedoch für diese Anschauung keinen Beweis erbracht, denn seine allerdings nicht ganz klar ausgedrückten Angaben sprechen eher gegen als für seinen Standpunkt. Er sagt wörtlich: „In einigen Versuchsreihen schien es auch, als ob die Nachimpfung schlechter ausfällt, wenn das Tumorenwachstum von großen Dosen seinen Ausgang genommen hatte. Speziell darauf gerichtete Experimente haben mich aber den strikten Beweis nicht führen lassen, da die Versuchsreihen schlecht ausgefallen sind.“ Es ist nicht klar ersichtlich, ob Gierke mit dem Ausdruck „schlecht ausgefallen“ das schlechte Angehen der ersten Impfung — einmal waren unter 18 Impfungen 8, das zweite Mal unter 31 Impfungen 9 erfolgreich — oder die Nichtbestätigung seiner Annahme meint, da die Nachimpfung bei 8 mit großen Dosen (0,3 ccm) vorgeimpften Tieren 3mal, dagegen bei 9 mit kleinen Dosen (0,05 ccm) vorgeimpften Tieren nur 2mal positiv ausfielen. Uebrigens fügt er auch in einer Anmerkung hinzu: „Herr Dr. Bashford teilte mir kürzlich mit, daß nach Versuchen von Dr. Russel auch bei anderen Tumoren sich ein deutlicher Einfluß der großen Dosen nicht hat nachweisen lassen. Vielleicht besteht auch hier ein Unterschied zwischen den primären und den längere Zeit transplantierten Geschwülsten.“

Wenn wir uns aber auf den Borrelschen Standpunkt stellen und annehmen, daß durch die mit einer Breiimpfung verknüpfte Resorption stets Antikörper in größerer Menge erzeugt werden — eine Annahme, für die, wie gesagt, bisher ein zwingender Beweis noch nicht erbracht ist — so ist es schwer verständlich, warum dieser Antikörpergehalt nicht auch das Wachstum des zuerst geimpften Tumors hemmt. Denn 1) kann als sicher angenommen werden, daß ein schon angegangener, also vaskularisierter Tumor viel besser Gelegenheit hat, mit den im Blute kreisenden Antikörpern in direkten Kontakt zu kommen als ein frisches, subkutanes Impfdepot, und 2) weiß jeder Experimentator, daß selbst ziemlich große Spontan- und Impftumoren gelegentlich spontan resorbiert werden. Nun könnte man allerdings einwenden, daß der wachsende Tumor gegen die neugebildeten Antikörper fest geworden ist, sich ihnen adaptiert hat, und daß damit ein schädigender Einfluß auf diese Tumoren eliminiert ist. Wenn man ein mit einem derartigen serumfesten Tumor behaftetes Tier mit nicht serumfesten virulenten Tumorzellen nachimpft, so wäre es denkbar, daß diese Nachimpfung negativ verläuft. Tatsächlich werden ja aber alle diese Nachimpfungen mit Geschwülsten vorgenommen, die in vielen Generationen fortdauernd Breiimpfpassagen durchgemacht haben, mithin die gleiche Festigkeit erzielt haben müßten, wie der erste

geimpfte Tumor. Es ist daher nicht der geringste Grund dafür vorhanden, die vor- und nachgeimpften Zellen hinsichtlich ihrer Festigkeit gegen die neugebildeten Antikörper verschieden zu beurteilen, womit die Borrelsche Deutung als widerlegt betrachtet werden kann.

Trotzdem schien es mir aber nötig, die Borrelschen Versuche sorgfältig nachzuprüfen, zumal dieser Autor kein ausführliches Protokoll veröffentlicht und anscheinend ebenfalls ohne Kontrollimpfungen gearbeitet hat. Ich zeige Ihnen hier die Resultate dieser Versuche.

Tabelle I. Die Vorimpfung geschah am 12. August mit Carcinomstückchen, die Nachimpfung am 12. September mit Carcinombrei. Beide Male wurde Stamm 5 verwandt. Die vorgeimpften Tumoren sind rot, die nachgeimpften sowie die Kontrollen schwarz gezeichnet. Der Gegensatz der Größe der nachgeimpften Tumoren zu derjenigen der in der oberen Reihe dargestellten Kontrollen ist evident.

Analog sind die Resultate auf Tabelle II. Das Durchschnittsgewicht der nachgeimpften Tumoren betrug 0,95, das der Kontrollen 2,8. Der in gleicher Weise angestellte Versuch auf Tabelle III gibt für die nachgeimpften Tumoren ein Durchschnittsgewicht von 1,65, für die Kontrollen 4,7 g.

In den auf Tabelle IV dargestellten Versuchen geschah die Vorimpfung mit Carcinomstückchen, die Nachimpfung teils mit Stückchen, teils mit Brei. Das Durchschnittsgewicht beträgt für die nachgeimpften Tumoren 1,5, für die Kontrollen 3,6.

Tabelle V stellt den analogen Versuch mit Sarkom dar. Hier ist die Gewichtsdifferenz noch größer, da die nachgeimpften Tumoren durchschnittlich nur 0,06, die Kontrollen 0,42 wiegen.

Wir sehen also, daß auch bei der Stückchenimpfung die athreptische Immunität nachweisbar ist, wenngleich allerdings zuzugeben ist, daß dieselbe hier nicht immer den Grad wie bei der Breiimpfung erreicht. Die Erklärung hierfür scheint mir aber ganz wo anders zu liegen als da, wo Borrel sie sucht, und zwar auch wieder auf athreptischem Gebiet. Wie oben erwähnt, geht eben nach der Stückchenimpfung das Wachstum wesentlich langsamer vor sich als nach der Breiimpfung. Mit diesem verlangsamten Wachstum scheidet aber gerade ein Hauptmoment für das Zustandekommen der athreptischen Immunität, wenn nicht vollständig, so doch zum großen Teil aus, und es kann daher nicht wundernehmen, wenn unter diesen Verhältnissen die Athrepsie quantitativ herabgesetzt und daher nicht so überzeugend wie bei der Breiimpfung zur Erscheinung kommt.

Meine Herren, die die Athrepsie betreffenden Vorstellungen, welche ich Ihnen hier entwickelt habe, sind ja in ihrem Grundprinzip kein absolutes Novum, sondern auf anderen Gebieten schon lange bekannt. Ich darf hier vielleicht die Tatsache erwähnen, daß manche Pflanzen selbst auf beträchtliche Entfernungen Nährstoffe dem Boden entziehen und damit das Gedeihen anderer Pflanzen in diesem Bezirk unmöglich machen. Dies ist

Tabelle I.

Carcinom 5, vorgeimpft am 12. August mit Stückchen, nachgeimpft am 12. September mit Brei. † 18. Oktober.

Kontrollen. 0

0 0 0

Vorimpfung mit Carcinom.

Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.

Tabelle II.

Carcinom 5, vorgeimpft am 7. August mit Stückchen, nachgeimpft am 25. September mit Brei. † 29. Oktober.

Kontrollen.

Vorimpfung mit Carcinom.

Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht { der nachgeimpften Tumoren 0,95
der Kontrolltumoren . 2,8

Tabelle III.

Carcinom 5, vorgeimpft am 20. September mit Stückchen, nachgeimpft am 5. Oktober mit Brei. † 4. November.

Kontrollen.

Vorimpfung mit Carcinom.

Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht { der nachgeimpften Tumoren 1,65
der Kontrolltumoren . 4,7

Tabelle IV.

Carcinom 5, vorgeimpft am 10. September mit Stückchen, nachgeimpft am 15. Oktober mit Stückchen. † 25. November.

Kontrollen.

Nachgeimpft mit Brei am 15. Oktober. † 25. November.

Kontrollen.

Carcinomvorimpfung.
Carcinomnachimpfung nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht { der nachgeimpften Tumoren 1,5
der Kontrolltumoren . 3,6

Tabelle V.

Sarkom 7, vorgeimpft am 20. September mit Stückchen,

nachgeimpft am 8. Oktober mit Stückchen, † 23. Oktober.

nachgeimpft am 8. Oktober mit Brei. † 23. Oktober.

Kontrollen 0 | Kontrollen 0

0 0 0

† 20. Okt. † 21. Okt. † 23. Oktober. † 12. Okt. † 19. Okt. † 23. Oktober.

Vorimpfung mit Rundzellensarkom.
Nachimpfung mit Rundzellensarkom nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht { der nachgeimpften Tumoren 0,06
der Kontrolltumoren . 0,42

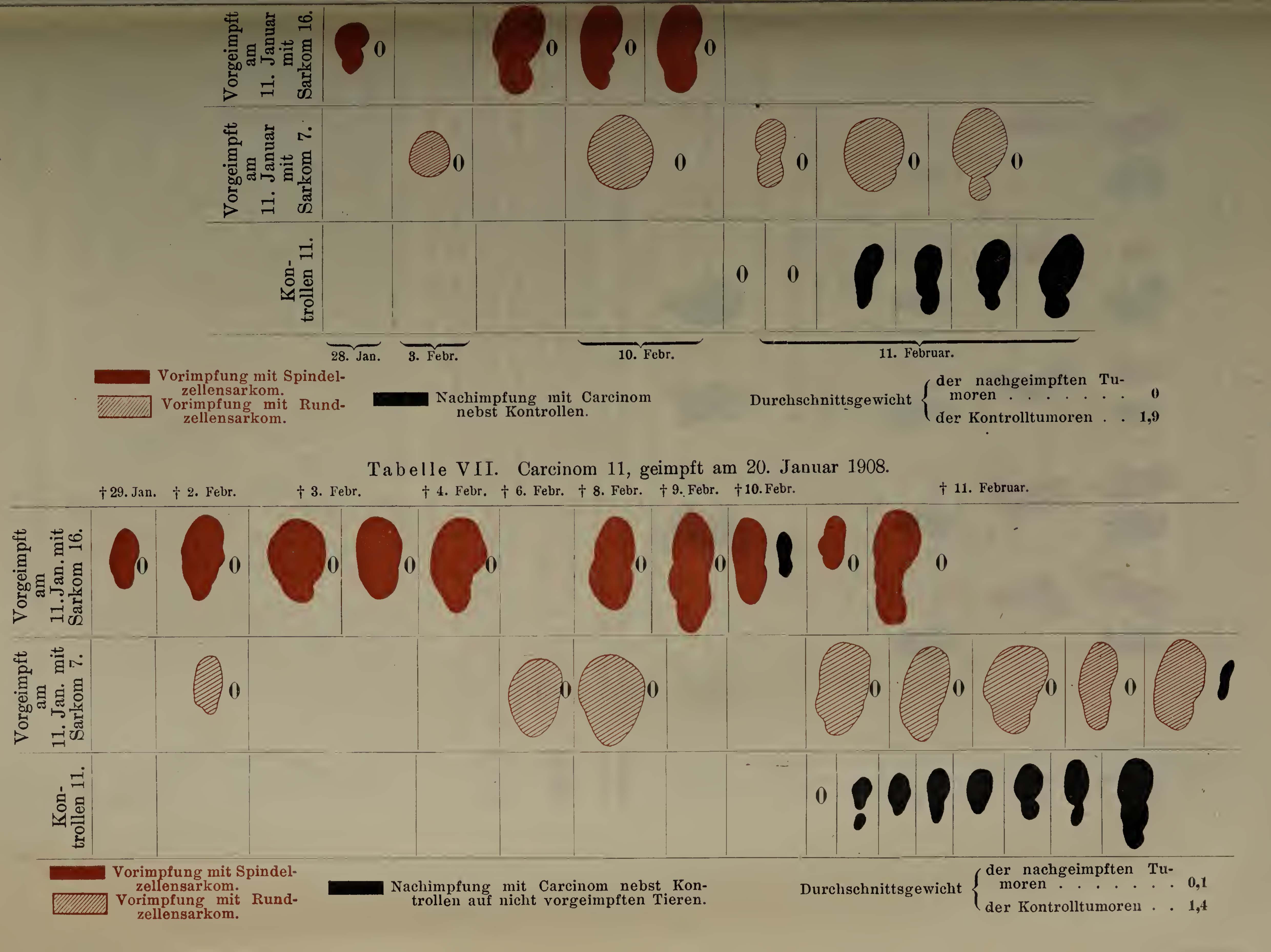

Vorgeimpft am 11. Januar mit Sarkom 16.
Vorgeimpft am 11. Januar mit Sarkom 7.
Kontrollen 11.
0
28. Jan.
3. Febr.
10. Febr.
11. Februar.
Vorimpfung mit Spindelzellensarkom.
Vorimpfung mit Rundzellensarkom.
Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.
Durchschnittsgewicht { der nachgeimpften Tumoren 0
der Kontrolltumoren . . 1,9
Tabelle VII. Carcinom 11, geimpft am 20. Januar 1908.
† 29. Jan.
† 2. Febr.
† 3. Febr.
† 4. Febr.
† 6. Febr.
† 8. Febr.
† 9. Febr.
† 10. Febr.
† 11. Februar.
Vorgeimpft am 11. Jan. mit Sarkom 16.
Vorgeimpft am 11. Jan. mit Sarkom 7.
Kontrollen 11.
Vorimpfung mit Spindelzellensarkom.
Vorimpfung mit Rundzellensarkom.
Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen auf nicht vorgeimpften Tieren.
Durchschnittsgewicht { der nachgeimpften Tumoren 0,1
der Kontrolltumoren . . 1,4

Tabelle VIII.

Carcinom 11, geimpft am 13. Januar 1908. † 10. Februar.

Nachgeimpft am 22. Jan. mit Sarkom 16.						0 0
Kontrollen Sarkom 16.	† 8. Febr.					0
Nachgeimpft am 22. Jan. mit Sarkom 7.					0	0 0
Kontrollen Sarkom 7.	† 5. Febr.					0
Kontrollen Carcinom 11.					0	

Vorimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.

Nachimpfung mit Spindelzellensarkom nebst Kontrollen.

Nachimpfung mit Rundzellensarkom nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht der vorgeimpften Carcinome	2,2
Durchschnittsgewicht der Kontrolltumoren	5,3
Durchschnittsgewicht der nachgeimpften Spindelzellensarkome	2,9
Durchschnittsgewicht der Kontrolltumoren	3,7
Durchschnittsgewicht der nachgeimpften Rundzellensarkome	3,0
Durchschnittsgewicht der Kontrolltumoren	4,0

z. B. eine wohlbekannte Eigenschaft des Eucalyptusbaumes. Noch näher stehen den Verhältnissen bei unseren Tumoren gewisse Erscheinungen in der Bakteriologie. Ich erinnere nur an die Bereitung der Bierwürze. Trotzdem keinerlei Vorkehrungen getroffen werden, die Bakterien beim Gärungsprozeß auszuschalten, so entwickeln sich doch ausschließlich die Hefen. Wir haben jedoch direkte experimentelle Beweise für das Bestehen athreptischer Einflüsse in den Resultaten künstlicher Tumormischungen, über die Apolant[1]) ausführlich berichtet hat. Wenn vor mehreren Jahren eine Mischung eines unserer Sarkome und Carcinome einem Tier injiziert wurde, so entwickelte sich prompt ein Mischtumor, ein Carcinoma sarcomatodes. Macht man den gleichen Versuch heute, nachdem sich inzwischen die Virulenzverhältnisse außerordentlich zu-

1) Apolant, Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 6, Heft 2.

gunsten des Sarkoms verschoben haben, so entsteht lediglich ein Reinsarkom. Interessanterweise läßt sich nun die Virulenz des Sarkoms durch Einwirkung starker Kältegrade so abschwächen, daß ein Ausgleich der Virulenz des Sarkoms und Carcinoms zustande kommt und damit auch wieder die Entwicklung der Mischgeschwulst. Bei noch weiterer Schwächung der Sarkomvirulenz entsteht aus der Mischimpfung schließlich ein Reincarcinom. Die Resultate zeigen deutlich, daß es sich hier lediglich und ausschließlich um das Ueberwuchern der stärkeren Komponente handelt, d. h. derjenigen, welche die Nährstoffe stärker an sich reißt. Von der Wirkung irgendwelcher Antikörper kann dabei gar keine Rede sein. Stellen wir uns nun vor, daß ein hochvirulentes Sarkom und ein schwächer virulentes Carcinom nicht gemischt, sondern getrennt auf zwei verschiedenen Seiten eingeimpft wird, so tritt damit keine wesentliche Veränderung der athreptischen Einflüsse ein, und es ist uns daher durchaus verständlich, wenn auch unter diesen Bedingungen nur die eine Tumorform zur Entwicklung gelangt.

Auf Grund dieser Tatsachen und Ueberlegungen suchte ich nun in einem grundlegenden Doppelversuch das Vorhandensein athreptischer Einflüsse exakt zu beweisen, indem ich Vor- und Nachimpfung nicht mit demselben Tumor machte, sondern mit verschiedenen Geschwülsten, die sowohl im Bau als in der Virulenz differierten. In der einen Versuchsreihe, die auf Tafel VI und VII dargestellt ist, geschah die Vorimpfung mit hochvirulenten Sarkomen, und zwar sowohl mit Spindel- als mit Rundzellensarkomen, die Nachimpfung nach 9 resp. 14 Tagen mit einem schwächer virulenten Carcinom. Wir erhielten das eklatante Resultat, daß bei der Nachimpfung nach 14 Tagen kein einziges Carcinom anging und bei der nach 9 Tagen unter 18 Impfungen nur 2mal ein kümmerliches Wachstum erzielt wurde. Die Kontrollen ergaben in beiden Fällen eine gute Ausbeute. Allerdings ist ein Teil der doppelt geimpften Tiere infolge der rapiden Entwicklung des ersten Tumors schon früher gestorben. Indessen ist die Differenz des Angehens, auch wenn man von diesen frühzeitig gestorbenen Tieren absieht, in die Augen springend.

Während also in diesen Versuchen der hochvirulente Tumor vorgeimpft, der schwach virulente nachgeimpft wurde, zeigt Tabelle VIII die umgekehrte Anordnung: Vorimpfung mit Carcinom, Nachimpfung 9 Tage später mit hochvirulentem Sarkom. Auch hier wurden zu den Nachimpfungen sowohl Spindelzellen- als Rundzellensarkome benutzt, und außerdem wurden zu allen Impfungen Kontrollen angelegt, so daß sowohl Carcinom-, wie Spindelzellen- und Rundzellensarkom-Kontrollen verzeichnet sind. Das Resultat ist nun ein sehr interessantes. Während nämlich die Differenz zwischen der Größe der nachgeimpften Sarkome und der der Kontrollen nur gering ist (2,9 zu 3,7 und 3,0 zu 4,0), ist der Unterschied zwischen dem vorgeimpften Carcinom und dessen Kontrollen recht erheblich, nämlich 2,2 zu 5,3. Daraus ergibt sich also, daß ein schwächer avider, vorgeimpfter Tumor einen stark aviden nach-

geimpften in seinem Wachstum nur wenig hemmt, daß er dagegen trotz seines größeren Alters von dem später geimpften noch deutlich in seiner Entwicklung zurückgehalten wird. Gerade dieser letzte Versuch zeigt in schlagender Weise die Bedeutung athreptischer Einflüsse.

Diese Versuche können also vollständig in Analogie zu den Tumormischungen gesetzt werden, da in beiden Fällen die Entwicklung verschiedener Tumoren auf demselben Tier in gradueller Abhängigkeit von der Virulenz, d. h. von der Avidität der Zellen zu den Nährstoffen steht. Um das Prinzip der Athrepsie zu beweisen, genügt es in einer Reihe sicherer Experimente zu zeigen, daß ein wachsender Tumor imstande ist, hemmend auf das Wachstum eines anderen zu wirken. Denn auch eine Proliferationshemmung ist der Ausdruck einer partiellen Immunität.

Endlich möchte ich hier auf die von vielen Autoren, so von Haaland und auch von uns wiederholt konstatierte Tatsache hinweisen, daß Tumorimpfungen bei graviden Tieren außerordentlich häufig negativ verlaufen, oder zum mindesten von stark retardiertem Geschwulstwachstum verfolgt sind. Es spricht nicht gegen die athreptische Auffassung dieser Erscheinung, daß wir andererseits in der Gravidität manche Wachstumssteigerung beobachten können. Denn offenbar handelt es sich hierbei, wie namentlich die bekannten schönen Versuche Starlings gezeigt haben, um ganz spezifische Wuchsstoffe, die für die Athrepsiefrage nicht in Betracht kommen. Auf eine solche Spezifität ist wohl auch die Beobachtung Askanazys zurückzuführen, daß gerade bei trächtigen Ratten ein besseres Auswachsen verimpfter Embryonalzellen zu Teratoidgeschwülsten zu konstatieren ist.

Ich muß hier noch einen Punkt besprechen, der mir von prinzipieller Wichtigkeit zu sein scheint. — Daß bei Carcinomüberimpfungen nur die eingeführten Zellen sich vermehren, und daß das bindegewebige Stroma vom Wirt herrührt, ist von Jensen mit Präzision betont, und dann weiterhin durch sehr sorgfältige Untersuchungen von Bashford an Schnittserien festgelegt worden. Ich habe mich dann weiter, zum Teil mit Apolant, in einer Reihe von Aufsätzen zu zeigen bemüht, daß die Sarkomentwicklung in der Weise gedeutet werden muß, daß die Zellen des Epithels in einem gewissen Moment außerordentlich starke Reizwirkung auf das Bindegewebe ausüben und bei besonders empfindlichen Tieren zu bindegewebigen Wucherungen führen, die als solche dann weiterentwickelt werden.

Vor zwei Jahren habe ich das hämorrhagische Mäusechondrom beschrieben und ausführlich auseinandergesetzt, daß die hämorrhagische Beschaffenheit dadurch zustande kommt, daß die Zellen des letzteren eine besonders große chemotaktische Wirkung auf die Angioblasten ausüben und so schon frühzeitig ein mächtiges Hineinsprossen der Kapillaren verursachen. Ich habe weiterhin gezeigt, daß diese angioblastische Funktion der Tumoren in verschiedener Weise denselben geraubt werden kann: erstens verlieren Chondrompartikelchen, die lange der Kälte aus-

gesetzt sind, diese Funktion und zeigen ein kümmerliches Wachstum. Dasselbe kann man auch beobachten bei Tieren, die eine partielle Immunität besitzen. Auch hier wachsen die Tumorstückchen nur ganz langsam mit zentraler Nekrose und ohne Gefäße als weiße kümmerliche Gebilde. Es ist aus diesen Angaben ersichtlich, daß ich zwei Arten spezifischer Reize genau unterschieden habe: den angioblastischen und den fibroblastischen.

Es hat mich daher etwas überrascht, daß Gierke in seinem neuesten, mir soeben zugesandten Aufsatz diese Frage behandelt, ohne unserer seit Jahren kundgegebenen Feststellung auch nur mit einem Worte zu gedenken, daß er vielmehr diese ganze Anschauung auf Bashford, Moore und Haaland zurückführt. Allerdings haben diese Autoren mit dem hämorrhagischen Mäusecarcinom gearbeitet, während meine Schlüsse sich vorwiegend auf Chondrom bezogen; jedoch ist dies ja kein prinzipieller Unterschied. Ich habe damals in meinem Vortrage mitgeteilt, daß es mir auch in diesem Falle gelungen ist, ein hämorrhagisches Carcinom zu überimpfen, und daraus den Schluß gezogen, daß das spontane Mäusecarcinom an und für sich sehr wenig virulent ist, und daß sein Wachstum vorwiegend den angiotaktischen Eigenschaften zu verdanken ist, die eine maximale Ernährung des Spontantumors ermöglichen. Da nun gerade diese angiotaktischen Eigenschaften, wie wir in Versuchen mit Chondromzellen gezeigt haben, besonders leicht leiden, habe ich den negativen Impfausfall bei dieser Form der Neubildung durch eben diese Schädigung erklärt. Offenbar ist dies Gierke, der angibt, daß ich nicht einen einzigen hämorrhagischen Mäusetumor überpflanzt habe, aus dem Gedächtnis geschwunden, da er in meinen Worten auch eine so leichte Erklärung der ihm so wunderbar erscheinenden Tatsache findet, daß bei den hämorrhagischen Tumoren die Impfung mit Stückchen, die ja viel schonender ist als das grobe Zertrümmern, bessere Resultate ergibt. Der Umstand, daß bisher von den hämorrhagischen transplantierten Tumoren noch keiner in Sarkom sich umgewandelt hat, ist der Ausgangspunkt für die Gierkesche Betrachtung. Nach meiner Ansicht ist eine solche Eventualität bei den weniger virulenten Formen auch nicht mit Sicherheit zu erwarten, aber die Frage wird sich erst in Jahren entscheiden lassen.

Ich komme nun noch auf einen Punkt, der mehr als alle anderen imstande ist, Schwierigkeiten und Differenzen, die im Carcinomgebiet so häufig aufgetaucht sind, zu erklären. Es ist dies die außerordentlich große Varietät, die in den Stämmen originär vorhanden ist, oder auch noch durch die nachfolgenden Passagen bedeutend gesteigert werden kann. Solchen Differenzen begegnen wir z. B. auch in der Sarkomentwicklung. Einzelne Stämme sind schon von Anfang an sarkomatös, andere werden es nach ein, zwei Jahren, und wieder andere, wie der Jensensche Stamm, hat noch nach 6 Jahren diesen Typus nicht erreicht.

Aehnlich ist es mit der Virulenzsteigerung. Hier gelingt es, einen Teil der Tumoren durch ausgewählte Passagen ad maximum zur Virulenzsteigerung zu bringen, während ein zweiter Stamm — und wir verfügen über einen solchen — trotz aller Mühe sein anfängliches sehr geringes Wachstum unverändert behalten hat. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Ueberpflanzbarkeit von Stämmen auf verschiedene Mäuserassen. In dem einen Fall ist die Rassengleichheit für die Transplantierbarkeit eine conditio sine qua non, während sie in einem anderen Fall nicht die geringste Rolle zu spielen scheint. Es ist wohl selbstverständlich, daß die Resultate, die zwei verschiedene Autoren erhalten haben, in hohem Grade abhängig sind von den Funktionen des von ihnen verwandten Stammes, und so kann es kommen, daß eine Tatsache, die von einem Autor zu einer bestimmten Periode erzielt worden ist, in einer späteren Periode nicht mehr erreicht werden kann.

Es ist zu bedauern, daß diese Auffassung in den Publikationen der letzten Jahre so sehr in den Hintergrund gedrängt ist. Wenn A bei seinen Versuchen etwas anderes findet als B, so wird gleich gefolgert, daß Bs Angaben unrichtig und durch fehlerhafte Methodik gewonnen seien. Wir würden viel weiter kommen, wenn man diesen schroffen und unberechtigten Standpunkt weniger in den Vordergrund schieben und sich bemühen würde, in das Wesen dieser Differenz einzudringen, und das Bindeglied zwischen extremen Resultaten aufzuklären. Dieses scheint mir aber größtenteils in der funktionellen Differenz der Carcinomstämme zu liegen.

Nun, meine Herren, eile ich zum Schluß. Wenn in meinen Betrachtungen die Funktionen der Athrepsie eine vorwiegende Rolle gespielt haben, so geschah dies aus dem Grunde, weil nach meiner Ansicht die Athrepsie ein Grundgesetz darstellt, das in vielen Gebieten der Biologie eine große Rolle spielt. Besonders gilt das in der Lehre von den Geschwülsten, und deswegen war es eben mein Bestreben, durch einwandfreie Experimente das Bestehen athreptischer Funktionen zu sichern. Daß die normale Immunität nicht auf Antikörper, sondern auf diese Grundlage zurückzuführen ist, halte ich für fast sicher, und ich glaube daher, daß man nach dem Prinzip „non magistri, sed discipuli naturae“ auch bei den kurativen Bestrebungen sich von diesen Gesichtspunkten wird leiten lassen müssen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3409

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. 3409